



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare
e dell'Area Critica

Corso di laurea in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

Modificazioni corneali a seguito di orbitotomia
decompressiva in pazienti affetti da oftalmopatia
basedowiana

Candidato

Maddalena Giriodi

Relatore

Dott. Gianluca Guidi

Anno Accademico 2014/2015

RIASSUNTO

Il riscontro sistematico di una modificazione dell'astigmatismo in pazienti con oftalmopatia basedowiana e sottoposti a orbitotomia decompressiva, in una semplice visita oculistica di controllo, ha indotto a ipotizzare che ci sia un nesso tra l'intervento e la variazione della curvatura corneale.

Questo ci ha spinto ad indagare in modo più approfondito quali erano le alterazioni effettive analizzando la forma, la posizione e la struttura corneale tramite l'utilizzo di esami strumentali mirati quali la microscopia confocale e la topografia corneale.

Lo studio vede coinvolti 22 occhi di 13 pazienti con oftalmopatia basedowiana di grado grave e clinical activity score $\geq 3/7$.

Abbiamo preso in considerazione l'analisi di determinati parametri tra cui:

- Gli indici corneali K1, K2, AK, SIMK
- Lo spessore corneale
- L'esoftalmo
- La pressione intraoculare
- La struttura istologica corneale dei singoli strati

Le analisi sono state effettuate 1 mese prima dell'intervento (basale), a 1 mese ed a 3 mesi dall'operazione. I 22 occhi sono stati suddivisi in 2 gruppi in base al tipo di intervento a cui sono stati sottoposti:

- Gruppo A (100% femmine): decompressione a una parete (pavimento o parete laterale) effettuata su 9 pazienti
- Gruppo B (87,5% femmine): decompressione a 2 o 3 pareti (mediale, laterale, pavimento) effettuata su 13 pazienti.

Lo studio, tutt'ora in corso di svolgimento, ha occupato un arco di temporale da settembre 2014 a febbraio 2016 presso la Clinica Oculistica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana in collaborazione con il reparto di Endocrinologia e Otorinolaringoiatria.

Per ora i risultati si sono rivelati molto interessanti, infatti è stato dimostrato che nell'intervento di orbitotomia più aggressivo a 2 o 3 pareti l'indice corneale AK giunge a valori di $48,45 \pm 3,25$ D e lo spessore corneale di $486 \pm 33,88$ μ .

Dagli indici rilevati sia della curvatura che dello spessore corneale si potrebbe ipotizzare in un futuro più o meno prossimo l'insorgenza in questi pazienti di un cheratocono pertanto dovranno essere oggetto di ulteriori sistematici controlli.

La nostra tesi quindi, pur avendo un campione statisticamente basso di pazienti, risulta inserirsi in un contesto ancora non adeguatamente esplorato, e i dati ottenuti incoraggiano un'ulteriore e futura indagine per verificare se le alterazioni mostrate (riduzione dello spessore corneale e ectasie) siano causate effettivamente da un trauma importante, quale è l'operazione di orbitotomia, con relativa marcata infiammazione oppure siano dovuti a fenomeni autoimmunitari legati all'oftalmopatia basedowiana.

INDICE

INTRODUZIONE

1.1 L'oftalmopatia Basedowiana	1
1.1.1 Patogenesi dell'oftalmopatia basedowiana.....	1
1.1.2 Classificazione, gravità e attività.....	4
1.1.3 Terapia dell'oftalmopatia basedowiana	6
1.2 Ectasie corneali	16
1.2.1 Il cheratocono	19
 2. SCOPO DELLA TESI.....	 25
 3. MATERIALI E METODI	
3.1 Selezione dei pazienti	26
3.2 Descrizione degli interventi.....	27
3.2.1 Approccio attraverso una parete o pavimento dell'orbita.....	27
3.2.2 Approccio a 2 pareti mediale e laterale	30
3.3 Esami strumentali	
2.3.1 Microscopia confocale.....	32
2.3.2 Topografia corneale	35
2.3.3 Pachimetro ottico	40
3.4 Analisi dei dati.....	43
 4. RISULTATI	
4.1 Valutazione dei parametri nei pazienti appartenenti ai gruppi A e B	
4.1.1 BCVA (best corrected visual acuity)	44
4.1.2 Valutazione dell'esoftalmo nei due gruppi.....	44
4.1.3 Valutaz. dello spessore corneale attraverso pachimetro ottico	46
4.1.4 Pressione intraoculare	47
4.1.5 Indici corneali	49

4.2 Confronto tra i pazienti appartenenti ai due gruppi	55
5.3 Analisi attraverso la microscopia confocale	58
 5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	61
 6. BIBLIOGRAFIA	63
 7. RINGRAZIAMENTI.....	68

1. INTRODUZIONE

1.1 L'oftalmopatia Basedowiana

L'oftalmopatia Basedowiana (OB) è la più comune manifestazione extratiroidea del Morbo di Basedow, una malattia autoimmune che colpisce la tiroide ed è caratterizzata dall'associazione di gozzo diffuso-ipertiroidismo-oftalmopatia. Con il termine OB si identifica il complesso delle manifestazioni oculari che si osserva in circa il 50% di pazienti con Morbo di Basedow e più raramente in pazienti con tiroidite cronica autoimmune¹. L'incidenza annuale della OB è nelle donne 16/100000 circa e negli uomini 3/100000. Anche se in alcuni pazienti l'oftalmopatia si manifesta con segni di moderato *discomfort* oculare, circa il 5% presenta un quadro clinico grave, con importante chemosi, proptosi e talora perdita del visus².

1.1.1 Patogenesi dell'oftalmopatia basedowiana

L'OB sembra essere il risultato di una complessa rete di interazioni tra fattori genetici e ambientali. Molte ipotesi sono state formulate nel corso degli ultimi anni, e il progresso della tecnologia biomolecolare ha permesso a molti autori di arricchire le nostre conoscenze a riguardo. Di seguito verrà esposto solo un breve cenno alle teorie patogenetiche più diffuse in letteratura.

Rapporto tra autoimmunità tiroidea e OB

La natura autoimmune dell'OB è evidenziata dalla stretta relazione esistente tra la patologia autoimmune della tiroide e l'infiltrazione dei tessuti orbitari da parte delle cellule immunocompetenti³. L'autoimmunità è probabilmente il processo patogenetico di fondo nella OB, tale dato è supportato dalla pressoché costante coesistenza della autoimmunità tiroidea. A favore di questa ipotesi il fatto, ormai noto, che esiste un rapporto tra OB e rimozione completa (ablazione) del tessuto tiroideo⁴. Infatti alla rimozione degli autoantigeni segue una attenuazione della risposta autoimmune contro gli stessi, ed è stato osservato come la completa eliminazione del tessuto tiroideo mediante tiroidectomia totale e radioiodio induca una migliore risposta OB alla terapia corticosteroidica rispetto alla sola tiroidectomia⁴. Studi anatomici risalenti ai primi anni

'80 del XX secolo hanno messo in evidenza come i muscoli extra oculari siano ispessiti e di dimensioni notevolmente aumentate (talvolta quasi più di otto volte le normali dimensioni)⁵. Dai medesimi studi è stato anche dimostrato che in alcuni pazienti il grasso orbitario e il tessuto connettivo lasso sono espansi, anche se all'esame istologico le fibre muscolari sembrano essere intatte. Lo spazio interstiziale è edematoso e contiene collagene e glicosamminoglicani in eccesso. Vi sono infiltrati leucocitari, in particolare linfociti T, macrofagi talora mastociti e plasmacellule. L'ipotesi patogenetica più accreditata è che ci sia un intimo legame tra l'autoimmunità e la presenza di antigeni a livello orbitario, in grado di dare luogo ad una reattività crociata. La principale teoria riguardante la patogenesi della oftalmopatia vede come reazione primaria, quella che coinvolge gli anticorpi anti-recettore del TSH (TRAb). Tale recettore è espresso a livello del tessuto connettivo orbitario e al suo legame con gli autoanticorpi consegue la stimolazione dei fibroblasti orbitari, dunque la produzione di collagene e glicosamminoglicani (GAG) il risultato finale è una infiammazione orbitaria accompagnata a segni e sintomi di flogosi e congestione peri-orbitaria e congiuntivale⁶. Ulteriori studi a riguardo hanno dimostrato come le concentrazioni di TRAb siano infatti maggiori nel tessuto adiposo orbitario di pazienti affetti da OB, piuttosto che in pazienti non affetti. Tale dato ha suggerito dunque che, per via dell'aumentata espressione del TRAb a livello orbitario, tale molecola possa essere coinvolta nello sviluppo della malattia². I fibroblasti orbitari che esprimono sulla loro superficie il Recettore per il TSH, piuttosto che essere una popolazione omogenea di cellule, presentano una notevole eterogeneità fenotipica². Una sottopopolazione di queste cellule può produrre acido ialuronico e agenti pro-infiammatori; altre cellule ("fibroblasti pre-adipociti" o preadipociti) sono in grado di differenziarsi in adipociti maturi. La prima sottopopolazione menzionata si ritrova nei tessuti connettivi che ricoprono il tessuto muscolare, l'altra, i preadipociti, si ritrovano nel grasso orbitario. Queste differenze fenotipiche tra i fibroblasti dei compartimenti orbitari possono spiegare perché alcuni pazienti con OB hanno un interessamento prevalentemente muscolare e altri invece prevalentemente connettivale con espansione del grasso orbitario come principale caratteristica clinica. Studi recenti hanno dimostrato come le citochine siano le principali responsabili delle alterazioni biologiche sui fibroblasti orbitari⁷.

Fumo di sigaretta

Il fumo di sigaretta è il principale fattore di rischio per lo sviluppo dell'oftalmopatia in pazienti affetti da morbo di Basedow. Il fumo è strettamente associato a un quadro clinico più severo, ad un fallimento della terapia immunosoppressiva e ad un peggioramento dell'OB dopo trattamento con I131. I meccanismi che sottendono l'associazione tra fumo di sigaretta e OB non sono tutt'ora chiari. Il fumo è notoriamente associato ad altre patologie autoimmuni, come l'Artrite Reumatoide e il Morbo di Crohn, questo suggerisce che nei fumatori vi possa essere una sorta di attivazione del processo autoimmune. I meccanismi attraverso i quali il fumo può causare effetti negativi sull'occhio non sono stati ancora completamente chiariti. Alcuni effetti irritativi diretti del fumo, quali l'ipossia e l'aumento dei radicali liberi nello spazio retro-oculare, potrebbero causare un aumento della produzione e della secrezione di citochine che, in modo particolare IL-1, svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento del processo autoimmune orbitario, provocando anche l'aumento dell'espressione di molecole di adesione¹. Inoltre l'esposizione ad estratto di fumo di sigaretta sembra stimolare sia l'adipogenesi sia la secrezione di acido ialuronico. Inoltre l'astinenza dal fumo sembra diminuire il rischio di sviluppare diplopia e proptosi¹.

Fattori meccanici e traumi

I segni e i sintomi dell'OB sono attribuibili alle pressioni meccaniche compiute dall'espanso grasso orbitario e dall'aumento di volume dei muscoli extra-oculari sulla cavità orbitaria, ossea e non dotata di proprietà elastiche. Questo porta alla proptosi del globo oculare con esoftalmo, fino alla lussazione del bulbo nei casi più gravi, una sorta di naturale "decompressione" orbitaria. Il limitato spazio all'interno dell'orbita ossea e il notevole incremento di volume al suo interno possono portare ad occlusione venosa e linfatica e risultare in una chemosi ed edema periorbitari marcati. Le variazioni individuali legate all'anatomia orbitaria o alla vascolarizzazione venosa rendono verosimilmente, alcuni pazienti affetti da morbo di Basedow, più predisposti a sviluppare una OB clinicamente più grave rispetto ad altri². Il trauma meccanico subito dalla cavità orbitaria in seguito all'espanso volume del suo contenuto fibro-muscolare, può aggravare il processo infiammatorio, in quanto rappresenta un ulteriore stimolo al rilascio di citochine pro-infiammatorie e chemochine che aumentano la presentazione dell'antigene

da parte dei fibroblasti orbitari instaurando un circolo vizioso che culmina con l'aumento della risposta autoimmune.

1.1.2 Classificazione, gravità e attività

Nel corso degli anni numerose classificazioni sono state per raccogliere e sintetizzare le manifestazioni cliniche dell'OB. Nel 1969 Werner propose una classificazione dei segni oculari legati alla malattia di Graves, approvata poi dalla American Thyroid Association nel 1977. Si trattava della nota e tuttora diffusa classificazione NOSPECS (tabella 1) ⁸. Successivamente in ogni singola categoria è stata fatta un'ulteriore distinzione specificando la relativa presenza dei segni clinici con 0=assente a=minimo; b=moderato; c=marcato.

Tabella 1 - Classificazione NO.S.P.E.C.S.

0	N	No signs
1	O	Only signs
2	S	soft tissue involvement
3	P	proptosis
4	E	extraocular muscle involvement
5	C	corneal involvement
6	S	Sight loss

Sulla base delle nuove e più recenti ipotesi patogenetiche sono state stilate nuove classificazioni. La “gravità” dell’oftalmopatia descrive il grado di deficit funzionale o estetico ad ogni stadio della malattia². Si parla di gravità dell’oftalmopatia quando si intende descrivere le alterazioni croniche conseguenti all’interessamento dei tessuti molli e della motilità extraoculare. Si considerano principalmente:

- Proptosi: se molto grave può portare a cheratiti secondarie a esposizione, ulcere corneali, fino alla perforazione corneale;
- Diplopia: secondaria allo strabismo restrittivo causato dall’interessamento flogistico della MOE;
- Deficit visivo legato alla neuropatia ottica da compressione;

Più recentemente l'European Group on Grave's Orbithopathy (EUGOGO) ha proposto un approccio che tiene conto del diverso peso delle alterazioni oculari nella scala di gravità dell'oftalmopatia, seppure la classificazione NOSPECS rimanga tuttora un valido ed accettato schema degli aspetti da esaminare.

I segni clinici di cui tiene conto questa classificazione della gravità della oftalmopatia sono:

- I. Ampiezza della rima palpebrale;
- II. Interessamento dei tessuti molli;
- III. Proptosi;
- IV. Interessamento della muscolatura extraoculare;
- V. Interessamento corneale;
- VI. Deficit funzionale, studiato attraverso esame del visus, fundus oculi, valutazione del senso cromatico, perimetria, esame dei riflessi pupillari.

La classificazione proposta da EUGOGO si basa sul grado di gravità e sulla base di questo si stabilisce il tipo di trattamento, medico o chirurgico, da intraprendere.

La classificazione è la seguente:

- OB Grave: in questa classe rientrano tutti quei pazienti che presentano un elevato rischio di cecità, generalmente a causa della Neuropatia Ottica Distiroidea, conseguente la compressione dei nervi ottici da parte dei tessuti molli intraorbitari colpiti dalla oftalmopatia e/o gravi problemi corneali (ulcera fino a perforazione), derivati dalla esposizione causata dall'esoftalmo e dalla retrazione palpebrale. Questa condizione necessita un immediato trattamento.
- OB Moderata/grave: in questa classe rientrano quei pazienti che non hanno un rischio elevato di immediata perdita visiva, ma la cui patologia oculare ha un impatto sulla vita quotidiana, tale da giustificare il rischio di una terapia medica immunosoppressiva, qualora la patologia sia ancora attiva, oppure di una terapia chirurgica, qualora non più attiva. Generalmente questi pazienti si caratterizzano per la presenza di uno o più dei seguenti segni: retrazione palpebrale di 2 mm o più, grave o moderato interessamento dei tessuti molli, esoftalmo di 3 mm o più rispetto a quanto viene considerato normale per la razza e il genere, diplopia costante o incostante;
- OB Lieve: questa include tutti quei pazienti affetti da una patologia i cui sintomi danno loro un impatto minimo sulla vita quotidiana e dunque non giustificerebbero l'utilizzo

della terapia immunosoppressiva o del trattamento chirurgico. Solitamente presentano uno o più dei seguenti segni: retrazione palpebrale minima (<2 mm), lieve coinvolgimento dei tessuti molli, esoftalmo <3 mm rispetto alla norma per razza e genere, assenza di diplopia o diplopia intermittente, cheratiti da esposizione con buona risposta alla terapia topica con sostituti lacrimali⁹.

Con il termine “attività” dell’oftalmopatia, ci si riferisce alla presenza di infiammazione a livello del distretto orbitario. La fase attiva dell’oftalmopatia rappresenta la fase in cui il paziente lamenta più frequentemente i comuni sintomi di fotofobia, lacrimazione, sensazione di corpo estraneo, dolore perioculare o bulbare, spontaneo oppure evocato dai movimenti oculari. I segni clinici che vengono comunemente associati alla fase attiva della oftalmopatia sono: eritema palpebrale, edema palpebrale, iperemia congiuntivale, chemosi congiuntivale, edema della caruncola, dolore bulbare spontaneo e/o evocato dai movimenti oculari. Sulla presenza di questi 7 segni clinici si basa la Clinical Activity Score, sistema di classificazione che assegna ad ogni paziente un punteggio che va da 0 a 7 stabilendo così il grado di attività della patologia.

Individuare correttamente la fase della oftalmopatia consente di intraprendere il giusto approccio terapeutico, in quanto le terapie immunosoppressive possono avere effetto solo durante la fase di infiammazione attiva della malattia, così come ogni tipo di terapia chirurgica riabilitativa deve essere messa in atto quando la malattia non presenta più segni di attività infiammatoria, salvo ovviamente trattamento chirurgico delle gravi neuropatie ottiche da compressione.

1.1.3 Terapia dell’oftalmopatia basedowiana

Nella maggior parte dei casi la OB è di lieve entità ed autolimitantesi, solo il 3-5% dei casi necessita di un trattamento immediato nelle forme gravi⁹. Nei casi particolarmente gravi, soprattutto in presenza di neuropatia ottica e mancata risposta al trattamento medico e/o radiante è indicata la terapia chirurgica (orbitotomia decompressiva OTD). In alternativa la neuropatia ottica distiroidea (DON) può essere trattata anche con terapia corticosteroidica ad alte dosi endovena oppure associata alla orbitotomia decompressiva⁹. La radioterapia orbitaria esterna non è raccomandata in caso di DON. Sicuramente in questi casi la decompressione chirurgica porta ad una più rapida risoluzione della neuropatia ottica e rappresenta la prima scelta terapeutica, anche se studi clinici

randomizzati hanno dimostrato che non supera per efficacia il trattamento ad alte dosi endovenoso con glucocorticoidi¹⁰. La terapia della OB di grado medio-grave può essere medica o chirurgica sulla base del grado di attività della malattia ¹⁰, nei casi in cui la malattia sia ancora attiva (CAS>3) è indicato il trattamento medico a base di glucocorticoidi (GC) ad alte dosi somministrati per via endovenosa ad intervalli settimanali o bisettimanali, fino ad arrivare ad una dose cumulativa di 4-8 g di metilprednisolone ¹⁰. L'associazione degli steroidi con la radioterapia esterna orbitaria (RT) consente di ottenere risultati migliori rispetto ai singoli trattamenti ¹¹. In caso di oftalmopatia non più attiva viene presa in considerazione la terapia chirurgica riabilitativa (ODT, chirurgia dello strabismo, chirurgia palpebrale). Nelle forme lievi è in genere sufficiente la terapia locale con lubrificanti oculari e, in caso di lagofalmo, il bendaggio oculare notturno¹⁰. Inoltre, in uno studio recente multicentrico randomizzato, il selenio si è dimostrato efficace nel determinare un miglioramento dell'OB di grado lieve¹².

CLINICAL ACTIVITY SCORE

1. Dolore orbitario spontaneo
2. Dolore nei movimenti oculari
3. Iperemia delle palpebre
4. Edema delle palpebre
5. Iperemia della congiuntiva
6. Edema della plica e/o della caruncola
7. Chemosi

Presenza di attività clinica se $CAS \geq 3/7$

TERAPIA DELL'OB DI GRADO LIEVE

OBLIEVE

Wait and see

Lacrime artificiali

Gel oftalmici

Selenio

La maggior parte dei pazienti ha un coinvolgimento oculare lieve e l'atteggiamento più idoneo da adottare in questi casi è quello del “*wait and see*”, poiché questa forma tende spesso a migliorare spontaneamente e l'impiego di un trattamento specifico, quale glucocorticoidi o radioterapia, non sarebbe giustificato poiché i rischi sarebbero maggiori dei benefici.

Si possono mettere in atto delle misure di supporto locale per alleviare la sintomatologia e migliorare la qualità di vita:

- Sintomi di irritazione corneale: lacrime artificiali durante il giorno e gel oftalmici durante la notte;
- Lagoftalmo: il paziente deve essere istruito circa il posizionamento di bende che mantengano la palpebra chiusa e impediscano l'esposizione corneale durante il sonno;
- Edema peri-orbitario: può essere utile il sollevamento della testata del letto;
- Fotofobia: uso di occhiali con lenti scure;
- Diplopia lieve: si può fare uso di prismi per la correzione;
- Retrazione palpebrale: l'iniezione di tossina botulinica può favorirne la riduzione, anche se temporanea.

In presenza di importante compromissione della qualità della vita può essere presa in considerazione l'ipotesi di un trattamento più specifico e aggressivo. Nei pazienti con OB lieve che devono sottoporsi a terapia con radioiodio per il trattamento dell'ipertiroidismo è consigliata una profilassi con basse dosi di glucocorticoidi, in particolare in presenza di OB attiva e di altri fattori di rischio. Un recente trial randomizzato, placebo-controllato e in doppio cieco, condotto dall'EUGOGO ha dimostrato che nei pazienti con OB di grado lieve, la somministrazione di selenio selenite (100 µg x 2 volte/die) migliora significativamente la qualità di vita, riduce il coinvolgimento oculare e rallenta la progressione della malattia, in assenza di eventi avversi. È comunque importante un regolare follow-up di questi pazienti, considerato che nel 25% dei pazienti si ha una progressione verso la forma grave moderata.

TERAPIA DELL'OB DI GRADO MODERATO-SEVERO

Glucocorticoidi Radioterapia orbitaria chirurgia.

* La scelta è guidata dalla presenza o meno di attività clinica di malattia.

Attiva

Glucocorticoidi e v ad alte dosi Radioterapia
--

Non attiva

Chirurgia orbitaria: decompressione, Chirurgia Palpebrale
--

Terapia Medica

I glucocorticoidi rappresentano il principale trattamento medico dell'oftalmopatia basedowiana e sono stati utilizzati in questa patologia da oltre 50 anni.^{1,13} Il razionale del loro impiego è basato sulla potente azione antiinfiammatoria e sull'effetto immunosoppressivo^{1,14}. Quest'ultimo mediato da vari meccanismi: 1) interferenza con la funzione dei linfociti T e B; 2) ridotto richiamo dei neutrofili, dei monociti e dei macrofagi nella sede del processo infiammatorio; 3) ridotta sintesi delle molecole di adesione; 4) inibizione della secrezione di citochine. Inoltre i glucocorticoidi riducono la sintesi e secrezione di glicosamminoglicani da parte dei fibroblasti orbitali. I glucocorticoidi sono stati impiegati attraverso varie vie di somministrazione: orale, locale (retrobulbare o sottongiuntivale) e, più recentemente, endovenosa.¹

Il trattamento di elezione dell'OB medio-grave e della neurite ottica è rappresentato da glucocorticoidi somministrati per via e.v. (associati o meno alla radioterapia). Risposte favorevoli sono osservabili nel 60-70% dei casi e in larga parte da dipendono dall'attività e dalla durata dell'oftalmopatia, dalla dose e dalla durata della terapia con glucocorticoidi. È infatti verosimile ritenere che gli insuccessi del trattamento con glucocorticoidi siano

almeno in parte determinati dall'uso di dosi inadeguate, dalla inadeguata durata della terapia che, seppure relativamente protratta, non è sufficiente a coprire la fase attiva della malattia o, come spesso si verifica, dall'errata selezione dei pazienti (casi in cui l'OB è medio grave ma inattiva).

Terapia chirurgica

L'orbitotomia decompressiva (ODT) rappresenta, con la terapia cortisonica antiinfiammatoria e immunosoppressiva e la radioterapia orbitaria, uno dei cardini terapeutici dell'oftalmopatia basedowiana ¹. Il processo infiammatorio autoimmune, che sottostà alle modificazioni dell'OB, induce un aumento della pressione intraorbitaria, riduzione del ritorno venoso attraverso il seno cavernoso e conseguente protrusione del bulbo oculare. La proptosi dei bulbi oculari può pertanto essere considerato come un meccanismo naturale di decompressione orbitaria. A seconda del grado di rigidità dei sistemi anatomici ligamentosi di contenimento del bulbo oculare, si assisterà ad una proptosi più o meno marcata con aumento consensuale della pressione intraorbitaria. Se l'esoftalmo rappresenta un meccanismo di compenso all'aumento del contenuto orbitario, esso è anche causa di maggiore esposizione del bulbo oculare agli agenti atmosferici con conseguente comparsa di lacrimazione, bruciore, rossore, senso di corpo estraneo a livello della congiuntiva e rischio di lesioni corneali. Scopo dell'orbitotomia decompressiva è ridurre la pressione intraorbitaria allargando lo spazio orbitario attraverso la rimozione di una o più pareti ossee e con l'eliminazione di parte del grasso retroculare, ottenendo così un'aumentata capacità di contenimento delle strutture anatomiche dell'orbita (bulbo oculare, muscoli estrinseci, nervo ottico, tessuto adiposo)¹. Pur non agendo sui meccanismi patogenetici dell'OB, l'orbitotomia decompressiva, in nessun caso, può essere utilizzata per la correzione dello strabismo e della diplopia che talvolta si osservano in corso di OB. A causa della elevata frequenza di complicanze chirurgiche (rischio di emorragie orbitarie, elevata frequenza di strabismo e diplopia post-chirurgica) l'approccio chirurgico al trattamento dell'OB è stato a lungo limitato a casi selezionati. Fino a non molti anni fa l'ODT era indicata soltanto in particolari condizioni ad elevato rischio di compromissione della vista, quali un elevato grado di proptosi con rischio di sublussazione del bulbo oculare, in caso di cheratite da esposizione agli agenti atmosferici e in caso di compressione *ab estrinseco* sul nervo ottico, in pazienti non

responsivi alla terapia di glucocorticoidi. La recente messa a punto di nuove tecniche chirurgiche mini-invasive, con abbattimento di soltanto una o due pareti dell'orbita (in genere la laterale e la mediale), con approccio per via palpebrale e/o transnasale, hanno permesso di modellare il tipo di intervento alle singole esigenze anatomiche e funzionali del paziente, riducendo in maniera significativa il rischio di strabismo e diplopia post-chirurgica¹⁵. Con il progressivo affinamento di queste tecniche, l'ODT ha assunto un ruolo primario nel trattamento dell'OB. In particolare con il miglioramento del rapporto rischio/ beneficio, sono aumentate le indicazioni relative all'ODT sia da un punto di vista funzionale che cosmetico e riabilitativo. Il paziente deve essere coinvolto nella scelta del trattamento chirurgico, discutendo con l'endocrinologo e con il chirurgo dell'orbita sia l'aspettativa di cura che gli eventuali rischi operatori. Il percorso volto ad ottenere una completa riabilitazione cosmetica, richiede alcune tappe obbligate dove l'ODT dovrà precedere l'eventuale correzione dello strabismo e successivi interventi di blefaroplastica (superiore e inferiore). Questo percorso chirurgico dovrà a sua volta essere intrapreso solo e soltanto dopo che la terapia all'ipertiroidismo e le terapie mediche dell'oftalmopatia avranno garantito il completo e stabile spegnimento del processo infiammatorio oculare.

-Tecniche chirurgiche

Nel corso degli anni sono state proposte molte tecniche chirurgiche, indirizzate alla rimozione di una o più pareti orbitarie¹⁶ e alla successiva apertura della periorbita per permettere al contenuto orbitario di prolassare nella neo-cavità creata chirurgicamente. L'approccio alla parete orbitaria laterale è stato inizialmente proposto nel 1911 da Dollinger. Attualmente la parete orbitaria laterale è comunemente raggiunta tramite un approccio coronale, trans-sopraciliare, trans palpebrale e trans-congiuntivale. Nel corso degli anni la decompressione orbitaria laterale è stata usata poco frequentemente, anche se recentemente è stata sviluppata e riproposta con risultati positivi sia in termini di riduzione della proptosi (4.5 mm) che di diplopia post operatoria (8%). L'approccio inferomediale, descritto inizialmente da Walsh e Ogura ¹⁷, è ancora molto popolare, e prevede la rimozione della parete mediale dell'orbita e del pavimento mediale al nervo infraorbitario V2 attraverso un approccio trans-antrale (Caldewell-Luc). In un'ampia casistica la riduzione media della proptosi è stata di 4.7 mm ¹⁸. Tra i vantaggi di questo approccio si notano l'assenza di cicatrici esterne ed un'efficace decompressione

dell'apice orbitario. Le complicanze riportate più comunemente includono sinusiti, entropion della palpebra inferiore, ipoestesia di V2, e liquorrea, anche se la più frequente è la diplopia post-operatoria, che può interessare fino al 64% dei pazienti che non presentavano diplopia prima della chirurgia¹⁸. Tra i chirurghi di estrazione ORL l'approccio tran-antrale è stato progressivamente sostituito dall'approccio endonasale-endoscopico¹⁹. Questo approccio prevede la rimozione delle stesse pareti ossee che vengono rimosse durante una decompressione trans-antrale, ma è meno invasivo e ben tollerato dai pazienti e può essere effettuato con tempi di ricovero molto brevi. La rimozione della parete mediale e/o del solo pavimento può essere effettuata con approccio anteriore (trans-palpebrale o trans-congiuntivale)¹⁹. Questo approccio, familiare ai chirurghi di estrazione oculistica, sembra portare a un minor rischio di diplopia post-operatoria per il minor prollasso del contenuto endo-orbitario nella cavità nasale. La percentuale di diplopia post-operatoria riportata in letteratura è variabile dal 6% al 15%. Questo approccio è semplice e meno invasivo dell'approccio trans-antrale ma, proprio per il minor prollasso dei contenuti orbitari, offre un minor risultato in termini di riduzione della proptosi. Le tecniche appena descritte possono essere variamente utilizzate per eseguire decompressione ad una, due o tre pareti. Molto comune è la decompressione orbitaria "bilanciata" in cui vengono rimosse le pareti orbitarie mediali e laterali. Questa tecnica si ottiene combinando un approccio laterale (generalmente trans-palpebrale superiore) con un approccio mediale (generalmente trans-nasale endoscopico). I risultati di questo approccio sono molto buoni in termini di riduzione della proptosi (5.3 mm) con rischio accettabile di diplopia post-operatoria (20%)¹⁵. La decompressione su tre pareti (laterale, mediale e pavimento) può essere ottenuta combinando un approccio inferomediale (trans-antrale, transnasale endoscopico, trans-congiuntivale o trans-palpebrale) con un approccio laterale oppure tramite un approccio coronale. Quest'ultimo prevede incisione bitemporale del cuoio capelluto (da una regione pretragica all'altra) e l'allestimento di un lembo coronale mediante scollamento subgaleale fino alla rima orbitaria superiore; successivamente si procede alla rimozione della parete laterale, mediale e di buona parte del pavimento^{20,21}. Questo approccio è associato ad una maggior riduzione dell'esoftalmo e a una minor incidenza di diplopia post operatoria se comparata con la decompressione trans-antrale, ma la possibilità di decomprimere l'apice orbitario in caso di neuropatia ottica risulta limitata. Una differente filosofia di ODT è quella che

consiste nel rimuovere il grasso introrbitario senza approssimare le pareti ossee²². Con una incisione palpebrale superiore e inferiore, come per una blefaroplastica, viene rimosso tessuto adiposo dai quattro quadranti delimitati dai muscoli retti dell'occhio. La riduzione media della proptosi ottenibile con questa tecnica è di circa 1.8 mm²³. In casi lievi o moderati può essere associata a chirurgia palpebrale ottenendo risultati soddisfacenti e complicazioni limitate. Uno svantaggio di questa tecnica è che l'intervento viene eseguito in due tempi: poiché una emorragia intraorbitaria quando le quattro pareti ossee risultano integre può avere gravi conseguenze, è preferibile operare un occhio per volta.

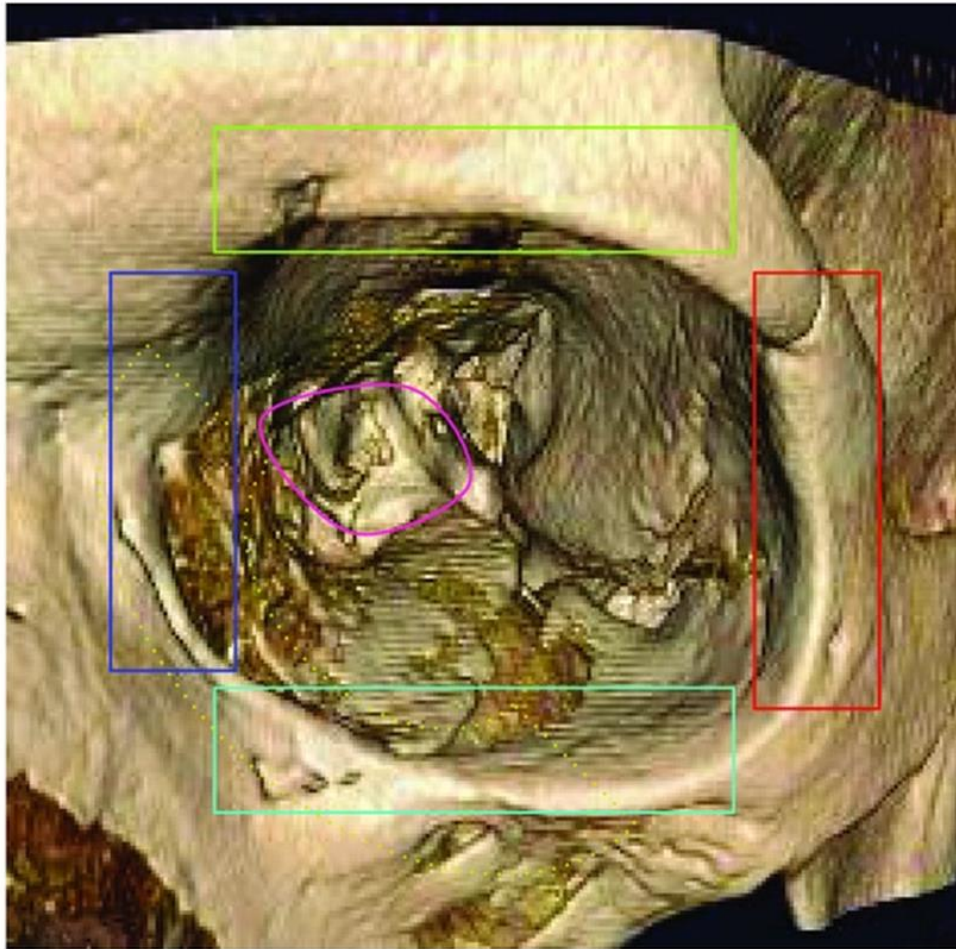
Nella scelta della tecnica chirurgica occorre innanzitutto tenere presente le caratteristiche preoperatorie del paziente: gravità della proptosi, funzionalità dei muscoli extraoculari con conseguente diplopia, eventuale compressione del nervo ottico. Per quanto riguarda la riduzione della proptosi è già stato illustrato come la rimozione di una o più pareti orbitarie possano offrire differenti risultati. La rimozione della parete orbitaria non determina solo un retroposizionamento²⁴ del bulbo oculare, ma anche una dislocazione dell'occhio verso questa area con conseguente possibile disturbo della funzionalità del muscolo estrinseco contiguo alla regione decompressa. Quindi, la rimozione della parete orbitaria contigua ad un muscolo retto che presenta una insufficienza funzionale può essere la principale causa di uno sbilanciamento degli occhi e quindi di una diplopia post-operatoria. Tutti i muscoli estrinseci possono essere coinvolti dalla malattia, ma quelli coinvolti più frequentemente ed in modo più grave sono il muscolo retto inferiore ed il muscolo retto mediale. La diplopia sul piano verticale è di più difficile correzione in quanto, per la mancanza di una riserva fusionale verticale efficace, anche minimi angoli di deviazione verticale sono responsabili di diplopia invalidante: è quindi estremamente importante valutare con attenzione la necessità di un approccio al pavimento orbitario^{24,25}. In casi di proptosi lieve l'approccio ad una sola parete è generalmente sufficiente; in prima istanza può essere rimossa la parete laterale, che sembra offrire buoni risultati decompressivi con un rischio modesto di diplopia post-operatoria²⁶. In pazienti con retto mediale relativamente sano anche la decompressione nasale offre buoni risultati. In pazienti con proptosi moderata o grave può essere proposta una decompressione laterale, una decompressione bilanciata mediale e laterale oppure una decompressione su 3 pareti (mediale, laterale, pavimento) a seconda della necessità di retroposizionare l'occhio e di quali muscoli risultano maggiormente coinvolti dalla malattia. In pazienti con neuropatia

ottica è necessario decomprimere abbondantemente l'apice orbitario per risolvere la compressione sul nervo ottico. Questo può essere ottenuto anche con una sola decompressione mediale, ma spesso è opportuno associare la rimozione della parete laterale per garantire un risultato ottimale sia in termini di decompressione del nervo ottico che in termini di riduzione della proptosi.

Altre complicanze più rare:

- Ipoestesia della regione infraorbitale permanente
- Ipoestesia della regione sovraorbitaria
- Chemosi post-operatoria risolubile con incisione congiuntivale e successivo drenaggio
- Disepitelizzazione corneale con approccio laterale²⁶

Figura 1 – Ricostruzione tridimensionale delle orbite e schema delle principali tecniche chirurgiche.



- Lateral wall decompression (Dollinger 1911)
- Transfrontal roof decompression (Naffziger 1931)
- Medial wall decompression (Sewall 1936)
- Orbital floor decompression (Hirsch 1950)
- Transantral Caldwell-Luc decompression (Walsh and Ogura 1957)
- Endonasal apical (Kennedy et al. 1990, Michel et al. 2001)

1.2 Ectasie corneali

Il termine ectasie corneali comprende un gruppo di condizioni caratterizzate da un progressivo assottigliamento della cornea accompagnato da sporgenza e distorsione della stessa. I più comuni tra i disturbi ectasici della cornea comprendono il cheratocono, la degenerazione marginale pellucida (PMD), la degenerazione marginale di Terrien (TMD) il cheratoglobulo, l'ectasia post chirurgia refrattiva (fotorefrattiva cheratectomia (PRK), la cheratectomia radiale (RK) e l'ectasia poscheratoplastica.²⁷

*Tabella 2 - Differenze cliniche ectasie corneali.*²⁸

Characteristics	Keratoconus	PMD	Keratoglobus	TMD
Frequency	Most common	Less common	Rare	Rare
Laterality	Usually bilateral	Bilateral	Bilateral	Usually bilateral
Age at onset	Puberty	20–40 years	Usually at birth	20–40 years
Thinning	Inferior paracentral	Inferior band 1–2 mm wide	Maximum in periphery	Superior cornea
Protrusion	Thinnest at apex	Superior to band of thinning	Generalised	None
Iron line	Fleischer ring	Sometimes	None	None
Scarring	Common	Only after hydrops	Mild	Less common (vascularisation and lipid deposition seen)
Striae	Common	Sometimes	Sometimes	None

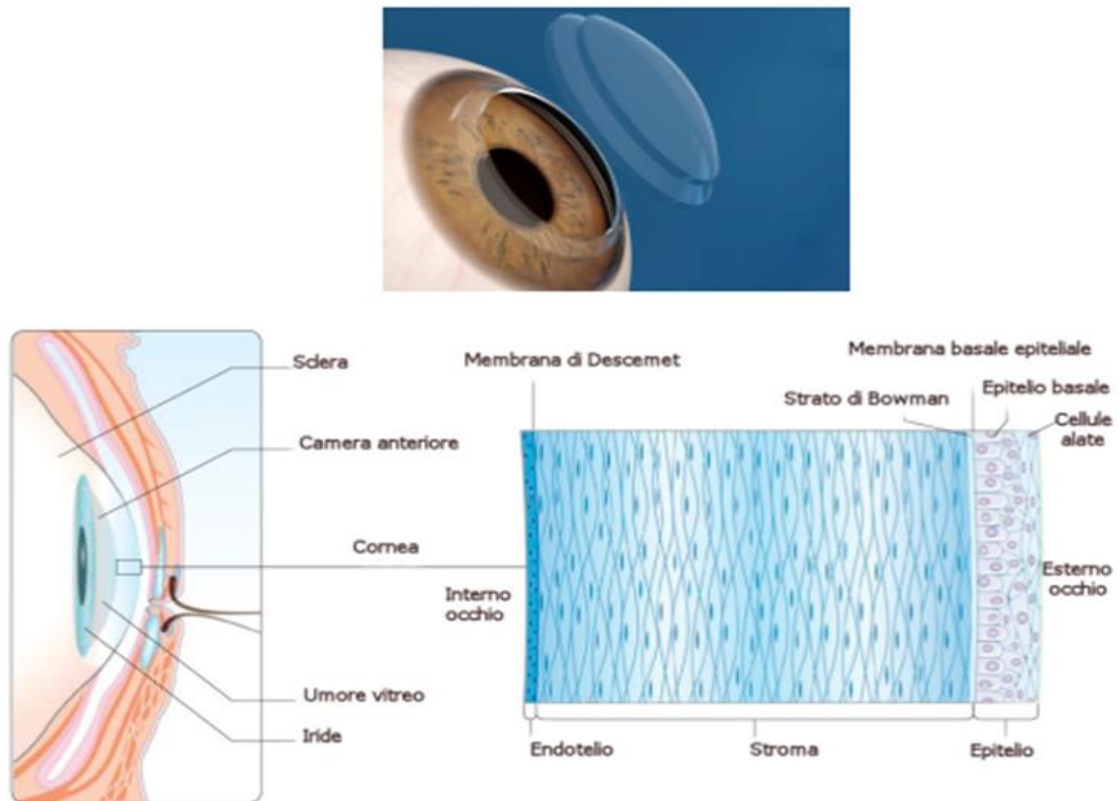
PMD, pellucid marginal degeneration; TMD, Terrien's marginal degeneration.

Architettura strutturale della cornea

La cornea è suddivisa in cinque strati successivi, dal più esterno al più interno sono:

1. Epitelio corneale
2. Lamina di Bowman
3. Stroma o parenchima corneale
4. Membrana di Descemet
5. Endotelio

Figura 2 –Anatomia della cornea



Lo strato più superficiale della cornea è l'epitelio corneale, spesso circa 50 μm , cioè circa un decimo dello spessore totale della membrana. È un epitelio pluristratificato (5-6 strati), con cellule piatte nei primi due strati, poliedriche nei successivi due o tre e allungate, quasi cilindriche, negli ultimi due. Al microscopio appare basofilo, i nuclei sono allungati con l'asse maggiore orizzontale nelle cellule pavimentose, tondeggianti o ovalari nelle poliedriche e ovoidali con l'asse maggiore verticale nelle cilindriche. Le cellule, sono unite tra loro da giunzioni serrate e quelle più superficiali presentano numerosi microvilli visibili solo al microscopio elettronico^{29,30}. Sotto l'epitelio corneale si trova lo strato di Bowman o membrana limitante anteriore. Al microscopio ha un aspetto amorfo ed eosinofilo, è priva di cellule, spessa circa 12 μm e formata da fibre collagene immerse in una matrice di proteoglicani. Il terzo strato è lo stroma corneale, di 500 μm circa, forma il 75-90% dello spessore totale della cornea. Questo strato è costituito da circa 200 lamelle spesse appena 2 μm e larghe da poche decine a qualche centinaio di micrometri, formate da fibre collagene di tipo I parallele tra loro. Le fibrille di due lamelle contigue formano tra loro un angolo ottuso. Tra una lamella e l'altra sono presenti dei caratteristici

fibroblasti dalla forma dendritica, i cheratociti, che formano una sorta di rete e maglie larghe tra uno strato lamellare e il successivo. Lo spessore delle fibre collagene tende ad aumentare dalla zona centrale dirigendosi verso il limbo e l'età contribuisce all'ispessimento della cornea. Gli strati lamellari permettono il passaggio della luce perché le loro fibrille sono più piccole della lunghezza d'onda della radiazione elettromagnetica che le attraversa, inoltre sono precisamente distanziate tra loro e la dispersione è ridotta al minimo dato che le fibrille collagene determinano interferenza distruttiva in tutte le direzioni, tranne in quella anteriore³¹⁻³³.

Il quarto strato è la membrana del Descemet o membrana limitante posteriore, con uno spessore variabile di 4-12 μm , tende a ispessirsi proporzionalmente all'età³⁴. Ha carattere più basofilo della membrana limitante anteriore, ma appare anch'essa amorfa e priva di cellule; talvolta è considerata la membrana basale dell'endotelio corneale. E' dotata di elevata elasticità, anche se non presenta fibre elastiche. Sia la sua superficie anteriore che quella posteriore sono scarsamente aderenti rispettivamente allo stroma e all'endotelio.

L'endotelio corneale è il quinto e più profondo strato della cornea. Si tratta di un singolo strato di cellule piatte e dalla forma esagonale, con nuclei allungati orizzontalmente. Le sue cellule sono strettamente adese tra loro grazie a interdigitazioni che si dipartono dalle porzioni laterali delle loro membrane plasmatiche, coadiuvate da giunzioni serrate e giunzioni comunicanti. Il loro citoplasma è basofilo a causa dello sviluppo del reticolo endoplasmatico rugoso, possiedono inoltre numerosi mitocondri, risultano cellule ad alta attività metabolica³⁵.

Il suo compito è essenzialmente quello di fungere da filtro posteriore per gli strati superiori della cornea, è inoltre il principale responsabile della sua idratazione. Le sue cellule hanno una modesta capacità mitotica. La cornea è innervata da piccoli rami mielinizzati del nervo oftalmico che in parte formano un plesso profondo sopra l'endotelio, in parte attraversano l'endotelio corneale e si proiettano perpendicolarmente nello stroma per poi formare un plesso (sottoepiteliale) al di sotto dell'epitelio corneale. Un ultimo plesso sottobasale è costituito da nervi che attraversano la membrana limitante anteriore e si proiettano come terminazioni nervose libere tra le cellule epiteliali; tali assoni presentano caratteristiche espansioni tondeggianti^{36,37}. A partire dall'entrata nello stroma le sottili terminazioni nervose diventano amieliniche. I nervi della cornea sono responsabili dei riflessi dell'ammicciamento e della lacrimazione.

1.2.1 Il cheratocono

Cheratocono (KC), un termine che deriva dalle parole greche Keras (cornea) e Konos (cono), è stato descritto in letteratura nel 1854 (Nottingham). Eppure la sua eziologia, che è multifattoriale con influenze genetiche e ambientali, rimane sfuggente.³⁸

È una malattia ectasica, degenerativa, non infiammatoria della cornea, caratterizzata da un progressivo assottigliamento dello stroma centrale e paracentrale e da uno sfiancamento conico del profilo corneale che inducono l'insorgenza di un astigmatismo miopico irregolare.^{39,40}

Fino a qualche anno fa, la definizione di KC includeva la nozione di processo non infiammatorio^{39,40}. Tuttavia, recenti evidenze della sovraespressione di mediatori infiammatori come citochine e interleuchine 6 (IL-6) in lacrime di pazienti con KC e con KC subclinico può confutare questo concetto⁴¹ e attualmente alcuni ricercatori ritengono che l'infiammazione abbia un ruolo nella patogenesi del KC⁴². Un'ulteriore prova viene dai ridotti livelli di superossido dismutasi⁴³ in pazienti con KC la cui funzione è quella di rimuovere le specie reattive dell'ossigeno note per essere associate con reazioni infiammatorie. Entrambi i fattori genetici e ambientali sono stati associati con la malattia. Recenti studi hanno dimostrato un ruolo significativo degli enzimi proteolitici, citochine e radicali liberi; pertanto, anche se il cheratocono non soddisfa tutti i criteri classici per una malattia infiammatoria, la mancanza di infiammazione è stata messa in discussione. La maggior parte degli studi nelle lacrime di pazienti con cheratocono hanno trovato un aumento dei livelli di interleuchina-6 (IL-6), fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α), e metalloproteinasi della matrice (MMP-9). Lo sfregamento degli occhi, un fattore di rischio dimostrato per lo sviluppo del cheratocono, di recente è stato possibile associarlo ad un aumento dei livelli nelle lacrime di MMP-13, IL-6 e TNF- α . Nel liquido lacrimale di pazienti con rosacea oculare, IL-1 α e MMP-9 sono stati segnalati per essere significativamente elevati, e casi di inferiore assottigliamento della cornea, cheratocono simile, sono stati segnalati. Abbiamo eseguito una revisione della letteratura di cambiamenti biochimici pubblicati nel cheratocono che sostengono che questo potrebbe essere, almeno in parte, una condizione infiammatoria.

Epidemiologia

È una condizione relativamente rara, i valori di prevalenza riportati oscillano tra i 10 ed i 600 casi/100.000 persone, numerosi autori riportano una prevalenza media di 54,5/100.000.⁴⁴ L'incidenza del cheratocono è di circa 1/2.000 per anno. La prevalenza riportata in letteratura varia considerevolmente; ciò può essere dovuto a numerosi fattori tra cui il campione di popolazione studiato, gli esami diagnostici effettuati e la carenza di Registri Epidemiologici dedicati a questa patologia. Sebbene la maggior parte dei casi sia sporadica, esistono forme familiari con una percentuale riportata in letteratura tra il 6 ed il 23% e concordanza fra gemelli monozigoti. La prevalenza del cheratocono in parenti di primo grado di pazienti affetti è del 3,34%, da 15 a 67 volte più elevata rispetto alla popolazione generale. I quadri di cheratocono sono eterogenei per età di insorgenza, aggressività e sede della lesione. L'età di insorgenza può variare, classicamente insorge durante la prima pubertà e progredisce fino alla terza-quarta decade per poi arrestarsi. Sono descritte raramente forme ad esordio più tardivo (terza-quarta decade). Le forme ad esordio precoce solitamente hanno andamento maggiormente aggressivo e sono più frequenti nei maschi. Le forme ad esordio in età pediatrica sono più frequentemente familiari. È impossibile prevedere l'evoluzione della malattia, comunque pazienti di età superiore ai 35 anni che non mostrino variazioni topografiche significative per 2-3 anni, difficilmente dovranno sottoporsi ad un intervento chirurgico, se non per l'insorgenza di intolleranza alle lenti corneali. Per i pazienti per cui si rende necessario l'intervento, il tempo medio tra la diagnosi e la chirurgia in genere è di circa 10 anni. Usualmente il cheratocono si sviluppa prima in un occhio, il secondo occhio viene coinvolto normalmente in un secondo momento ed in forma più leggera. È comunque riportata una bilateralità in circa il 96% dei casi⁴⁵. I casi bilaterali riconosciuti sono aumentati con la aumentata diffusione di moderni mezzi diagnostici che consentono una più agevole diagnosi precoce anche in assenza di importanti deficit soggettivi.

L'eziologia del cheratocono è sconosciuta. Generalmente si presenta come un difetto isolato, ma in alcuni casi può essere associato a sindromi come quella di Ehlers-Danlos, Marfan, Turner e Down, ad atopia, prolasso della valvola mitrale, osteogenesi imperfetta, schizofrenia. I disordini oculari più frequentemente associati al cheratocono sono: congiuntivite allergica, amaurosi di Leber, retinosi pigmentosa, aniridia, malattia della sclera blu, distrofia endoteliale di Fuchs. Esistono dati su una maggior frequenza nella

razza bianca e negli asiatici che avrebbero una insorgenza più precoce con una più rapida evolutività.⁴⁶

Classificazione

Le caratteristiche evolutive della malattia necessitano la codificazione di una stadiazione al fine sia di inquadrare al meglio la malattia, sia di programmare il miglior atto terapeutico.

Esistono numerose stadiazioni tra le quali la più recente è quella di Krumeich⁴⁷.

Krumeich e coll. hanno proposto una classificazione clinica in 4 stadi, basata su astigmatismo, potere diottrico, trasparenza e pachimetria corneale.

-STADI DI KRUMEICH

- I. Miopia e/o astigmatismo $< 5\text{ D}$; *K reading* $< 48\text{ D}$; pachimetria $> 500\text{ micron}$; assenza cicatrici corneali
- II. Miopia e/o astigmatismo $> 5\text{D}$ ma $< 8\text{D}$; *K reading* $< 53\text{D}$; pachimetria $> 400\text{ micron}$; assenza cicatrici corneali
- III. Miopia e/o astigmatismo $> 8\text{D}$ ma $< 10\text{D}$; *K reading* $> 53\text{D}$; pachimetria $200\text{-}400\text{ micron}$.
- IV. Refrazione non misurabile; *K reading* $> 55\text{D}$; cicatrici corneali; pachimetria $< 200\text{ micron}$; presenza di cicatrici corneali centrali e spessore corneale

-CLASSIFICAZIONE DI RAMA.

La classificazione di Rama si basa invece sulla possibilità di correggere il difetto di vista provocato dal cheratocono ed è utile per valutare l'indicazione all'intervento chirurgico:

– Cheratocono in fase rifrattiva: nelle prime fasi è presente un astigmatismo sufficientemente regolare, eventualmente associato a una miopia lieve, e l'ametropia può essere corretta con occhiali; se l'astigmatismo diventa più irregolare e l'ametropia aumenta, la correzione con occhiali non è più possibile e sarà necessario ricorrere all'uso delle lenti a contatto;

– Cheratocono in fase evolutiva: non è più possibile ottenere un visus soddisfacente né con occhiali né con lenti a contatto oppure le lenti a contatto non sono più tollerate, per cui si dovrà programmare l'intervento chirurgico.

In relazione allo stato evolutivo della malattia, sono presenti alterazioni patologiche di tutti gli strati della cornea; le più precoci sono rappresentate da depositi nella membrana di Bowman e nello stroma superficiale, che precedono la formazione di discontinuità rimpiazzate poi da cheratociti stromali produttori di collagene. Altre alterazioni riguardano l'epitelio, il cui spessore è ridotto e la membrana basale che risulta ispessita con accumuli di ferritina, i quali producono il quadro biomicroscopico denominato “anello di Fleischer” visibile alla base del cono. Solo nelle fasi tardive sono coinvolti gli strati corneali più profondi (stroma posteriore e membrana di Descemet) in cui si possono verificare fenomeni di diastasi (separazione, scivolamento) fibrillare sotto forma di strie verticali biancastre denominate “strie di Vogt”. In alcuni casi possono comparire fenomeni di tipo cicatriziale a partire dallo stroma superficiale subepiteliale fino allo stroma profondo pre-descemetico con aspetti compresi tra piccole irregolarità e veri e propri leucomi (opacità) corneali centrali e paracentrali con alterazioni della trasparenza corneale che si aggiungono alle irregolarità di curvatura nel determinismo del deficit visivo secondario. Si parla infine di “idropo corneale” o “cheratocono acuto” quando, per l'appunto acutamente, la membrana di Descemet si fessura provocando il rapido insorgere di edema stromale associato a dolore oculare intenso e fotofobia con opacizzazione corneale diffusa. Tale evenienza clinico-patologica fortunatamente è rara, è appannaggio degli stadi di malattia più avanzati ed è spesso correlata a fattori estrinseci concomitanti (*eye rubbing*: stropicciamento) anche se è possibile come evento primario.

-CLASSIFICAZIONE DI AMSLER.

La classificazione proposta da Amsler suddivide la patologia in quattro stadi evolutivi (Tabella 3):

- 1° grado: presenza di un astigmatismo obliquo, con lieve asimmetria delle mire, curvatura corneale compresa tra 45 e 48 diottrie ed inclinazione degli assi delle mire dell'oftalmometro (angolo di Amsler) compreso tra 1 e 3 gradi;
- 2° grado: oltre all'astigmatismo è presente una miopia, l'asimmetria delle mire è maggiore, la curvatura corneale è compresa tra 48 e 53 diottrie e l'angolo di Amsler è compreso tra 4 e 8 gradi;

- 3° grado: la deformazione è tale che non è possibile quantificare l'astigmatismo mediante l'oftalmometro, la curvatura corneale supera le 53 diottrie e all'esame biomicroscopico è possibile evidenziare una o più alterazioni come opacità dell'apice corneale e strie profonde;
- 4° grado: l'ectasia è visibile anche a occhio nudo ed è associata ad un marcato assottigliamento stromale.

Tabella 3 – Classificazione di Amsler

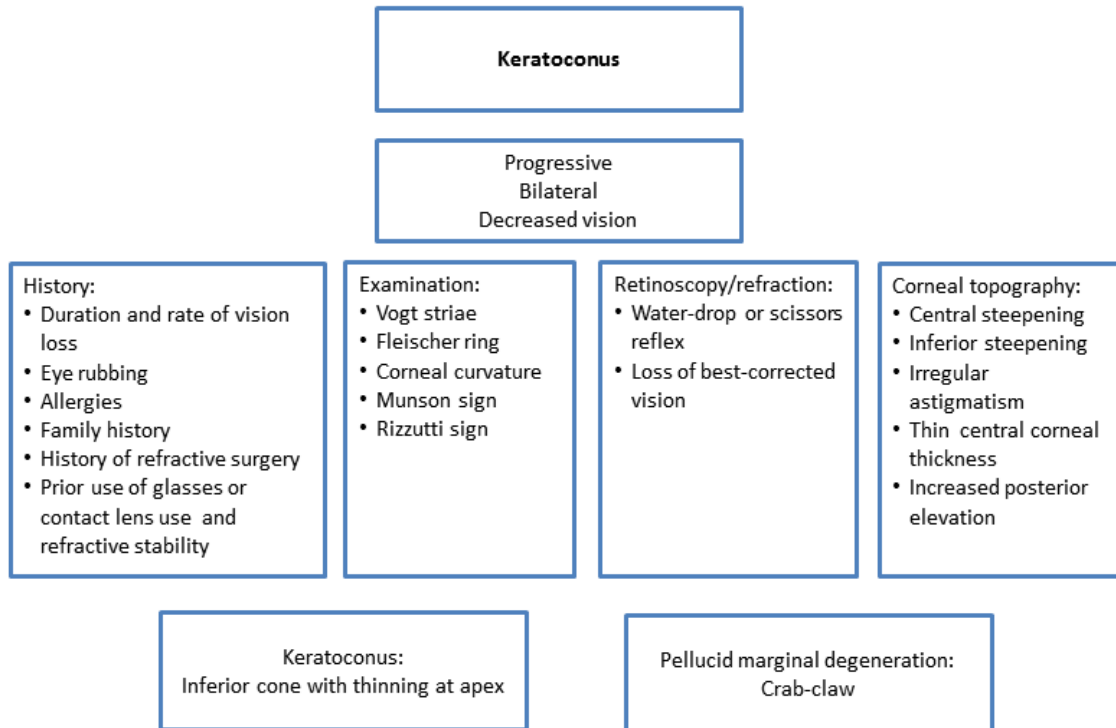
STADIO	CURVATURA	ANGOLO DI AMSLER	CORREZIONE
1 (evidente)	45-48 D	1-3 gradi	Occhiali
2 (evidente)	48-53 D	3-9 gradi	Lenti a contatto
3 (classico)	>53D	Mal definibile	Lenti a contatto
4 (eclatante)	Non Definibile	Mal definibile	Mal definibile

Segni e sintomi

Inizialmente il paziente si presenta asintomatico. Col progredire della malattia, l'acuità visiva diminuisce e, il paziente si accorge della distorsione visiva con una significativa perdita della vista che avviene in modo progressivo. Questi cambiamenti sono dovuti allo sviluppo di astigmatismo irregolare, miopia, e in molti casi cicatrici corneali. Inoltre, la cornea diventa più sottile e meno sensibile al tatto. I primi segnali biomicroscopici includono anello di Fleischer, che è un cerchio parziale o completo del deposito di ferro nell'epitelio circondando la base della cornea e strie di Vogt, che sono linee verticali sottili prodotte dalla compressione della membrana di Descemet. Successivamente, si presenta il segno di Munson, una deformazione a forma di V della palpebra inferiore, e compare un riflesso luminoso della zona nasale del limbus chiamato segno di Rizzuti. Meno comuni sono interruzioni nella membrana di Descemet noti come idrope, che causano

l'edema stromale, la perdita della vista, e il dolore associato. Per i pazienti che indossano lenti a contatto, la presenza di cicatrici corneali è una caratteristica molto comune.

Schema concettuale 1– Cheratocono: principali caratteristiche cliniche



Diagnosi

Poiché il KC è tipicamente caratterizzato dalla progressione di astigmatismo irregolare, cornea sottile, e una maggiore inclinazione della curvatura corneale, viene spesso rilevato nel corso di una visita oculistica. Il professionista può notare una riduzione dell'acuità visiva, distorsione delle immagini cheratometriche, valori minori di pachimetria dello spessore corneale, che spesso precede l'ectasia, o alcuni dei segni noti della malattia durante l'esame con lampada a fessura.

Il metodo più sensibile per rilevare e confermare una diagnosi di KC è inequivocabilmente la topografia corneale basato sui principi di disco Placido e di imaging Scheimpflug⁴⁸. La topografia è diventato il metodo *gold standard* per la diagnosi e il monitoraggio del KC: consente la diagnosi precoce delle forme subcliniche, chiamate anche forme fruste o KC sospetto, e riporta la classificazione della gravità della malattia producendo una mappa topografica codice-colore della superficie corneale e vari indici.

2. SCOPO DELLA TESI

Il riscontro sistematico, in una semplice visita oculistica di controllo, di una modificazione dell'astigmatismo in pazienti con oftalmopatia basedowiana e sottoposti a orbitotomia decompressiva, ha indotto a ipotizzare che ci sia un nesso tra l'intervento e la variazione della curvatura corneale.

Questo ci ha spinto ad indagare in modo più approfondito quali erano le alterazioni effettive analizzando la forma, la posizione e la struttura corneale tramite l'utilizzo di esami strumentali mirati quali la microscopia confocale e la topografia corneale.

L'obiettivo della seguente tesi quindi è di analizzare le modificazioni corneali a seguito di orbitotomia decompressiva confrontando due diverse tecniche chirurgiche applicate a due gruppi di pazienti affetti da oftalmopatia basedowiana (OB).

3. MATERIALI E METODI

3.1. Selezione dei pazienti

Durante il periodo di tesi, sono stati arruolati per lo studio 13 pazienti, (età media $54,6 \pm 12,73$ anni, 12 femmine ed 1 maschio) per un totale di 22 occhi affetti da oftalmopatia basedowiana di grado grave e *clinical activity score* $\geq 3/7$ sottoposti a orbitotomia decompressiva.

Lo studio, tutt'ora in corso di svolgimento, ha occupato un arco di temporale da settembre 2014 a febbraio 2016 presso la Clinica Oculistica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana in collaborazione con il reparto di Endocrinologia e Otorinolaringoiatria.

Criteri di inclusione dei pazienti per lo studio sono stati i seguenti:

- Uomini e donne di età superiore a 18 ed inferiore a 80 anni
- Diagnosi di oftalmopatia Basedowiana di grado grave e $CAS \geq 3/7$
- Trattati chirurgicamente (tiroidectomia) e farmacologicamente presso il centro di Endocrinologia di Pisa con controllo della patologia tiroidea alla base dell'OB
- Sottoposti per la prima volta all'intervento di orbitotomia decompressiva.

Criteri di Esclusione:

- Pazienti affetti da Neurite ottica
- Sottoposti a chirurgia refrattiva
- Pazienti già sottoposti a interventi di orbitotomia decompressiva
- Presenza di cheratiti al momento dello studio
- Presenza di patologie congenite della cornea
- Malattie sistemiche (collagenopatie, dismetabolie per glucidi o metalli)
- Assunzione di farmaci come gli antimalarici o anti-aritmici (amiodarone)

Alla visita iniziale tutti i soggetti sono stati sottoposti a visita oculistica specialistica che includeva:

- Utilizzo di lampada a fessura
- Visus
- Pressione intraoculare (IOP)
- Esoftalmometria

Sono stati sottoposti inoltre ad esami strumentali aggiuntivi i per lo studio della cornea e del segmento anteriore quali:

- Topografia corneale
- Pachimetria
- Microscopia confocale

Le analisi sono state effettuate 1 mese prima dell'intervento (basale), a 1 mese ed a 3 mesi dall'operazione.

I 22 occhi sono stati suddivisi in 2 gruppi in base all'intervento che hanno subito:

Gruppo A (100% femmine): decompressione a una parete (pavimento o parete laterale) effettuata su 9 pazienti.

Gruppo B (87.5% femmine): decompressione a 2 o 3 pareti (mediale, laterale, pavimento) effettuata su 13 pazienti.

Per 4 pazienti è stata eseguita un orbitotomia decompressiva monolaterale per 9 pazienti è stata eseguita un'orbitotomia bilaterale.

3.2 Descrizione degli interventi

3.2.1 Approccio attraverso una parete o pavimento dell'orbita

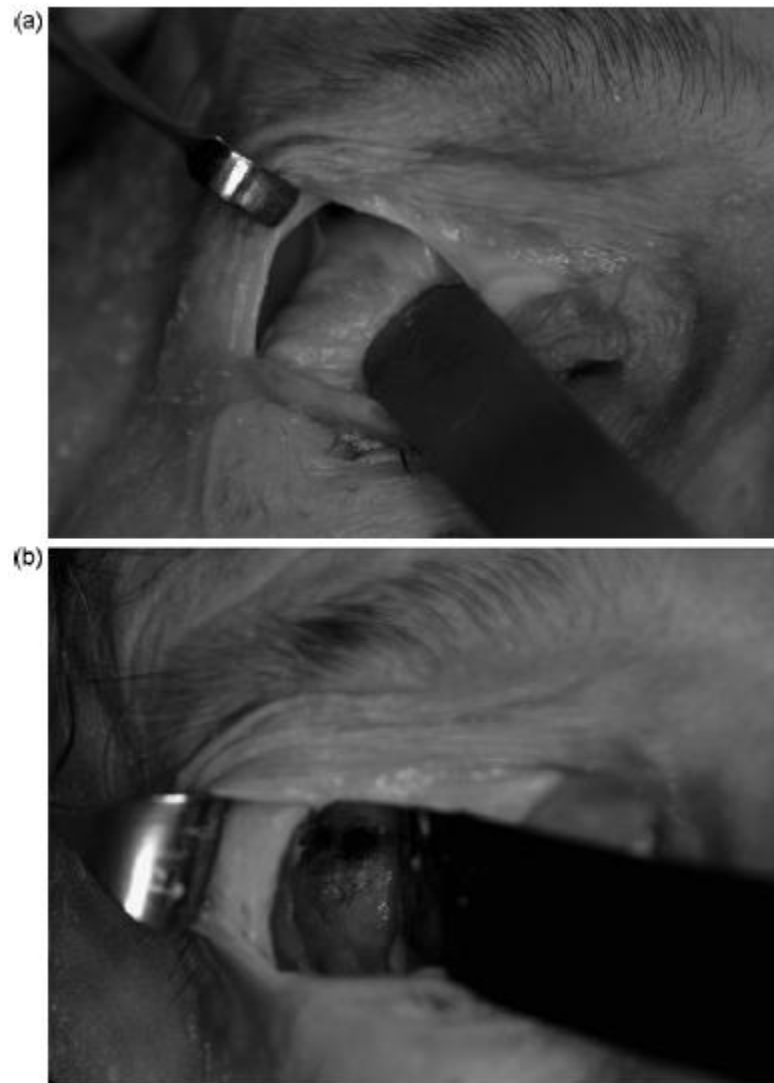
-Parete laterale

- Intervento eseguito anestesia generale
- Accesso transpalpebrale superiore
- Incisione di cute e muscolo orbicolare lungo la piega cutanea
- Scollamento per piani attraverso l'orbicolare della palpebra
- Esposizione della cornice ossea laterale

- Fresatura della grande ala dello sfenoide, del processo orbitario del frontale e dell'osso zigomatico
- Apertura della periorbita laterale con rimozione del tessuto adiposo intraconico laterale (circa 1,5 cc)
- Suture palpebrali con nylon 4/0
- Posizionamento di un drenaggio in aspirazione inserito nell'orbita per 24 h
- Bendaggio compressivo per almeno 24 h

*La terapia antibiotica perioperatoria è sempre utilizzata per una media di 3 giorni

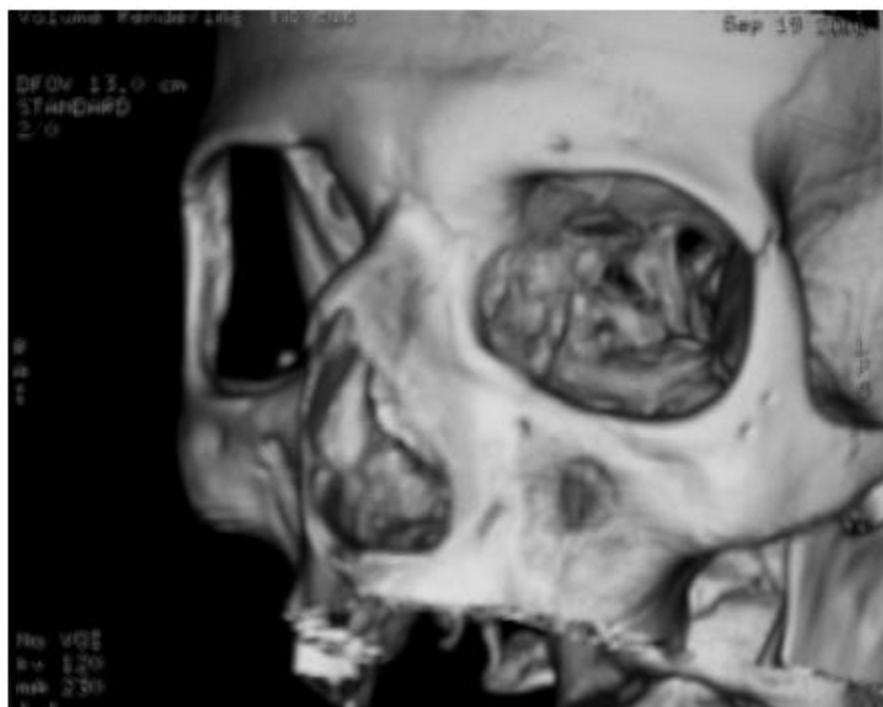
Figura 3 - Approccio attraverso la parete laterale (da “Lateral wall orbital decompression in Graves' orbitopathy”)



- Pavimento dell'orbita

- Intervento eseguito in anestesia generale
- Accesso transpalpebrale inferiore: infiltrazione e incisione su piega cutanea
- Scollamento per piani fino a esporre il piano osseo
- Identificazione del canale del nervo infraorbitario
- Fresatura del terzo mediale e laterale del pavimento orbitario
- Apertura dell'orbita con identificazione del muscolo obliquo inferiore
- Rimozione dal compartimento inferomediale intraconico valore medio di tessuto adiposo rimosso a destra 0,75 cc a e circa 0,7 a sinistra, dal compartimento inferiore extraconico sono stati rimossi in media 0,6 cc a destra e 1,95 cc a sinistra (dipende dal paziente)
- Bilanciamento della decompressione
- Sutura palpebrale con nylon 3.0
- Posizionamento di drenaggio in aspirazione
- Lavaggio congiuntivale con Ringer
- Bendaggio compressivo

Figura 4 – TC ricostruzione tridimensionale che mostra la rimozione della parete laterale orbitale risparmiando il telaio orbitale



3.2.2 Approccio a 2 pareti mediale e laterale

- *Parete mediale:*

- Intervento eseguito in anestesia generale
- Posizionamento di cottonoidi in entrambe le fosse nasali
- Sfenoidotomia
- Etmoidectomia fino ad esporre la lamina papiracea
- La lamina papiracea può essere conservata nella porzione anteriore e vengono rimossi i 2/3 posteriori oppure viene rimossa totalmente
- Apertura della periorbita
- Incisione con forbici o bisturi a falce del tessuto adiposo favorendone la medializzazione con rimozione di circa 1,00 cc

*(**Parete laterale** vedi sopra)

- Rimozione totale di tessuto adiposo sia dal compartimento laterale-inferiore sia dal comparto supero-mediale
- Sutura palpebrale con Nylon 3/0
- Posizionamento di drenaggio in aspirazione
- Lavaggio congiuntivale con Ringer
- Bendaggio e medicazione compressiva

3.2.3 Approccio a 3 pareti laterale, mediale e pavimento

- Intervento eseguito in anestesia generale
- Incisione di cute e muscolo orbicolare
- Individuata e liberata la cornice ossea laterale
- Fresatura della grande ala dello sfenoide, del processo orbitario del frontale e dell'osso zigomatico
- Apertura della periorbita
- Approccio al pavimento con incisione tipo blefaroplastica inferiore
- Sollevato il periostio del pavimento si individua la posizione di v2 e si fresa medialmente e lateralmente al nervo

- Rimozione del tessuto adiposo dal comparto infero mediale, dal pavimento, comparto supero mediale e palpebra superiore
- Decompressione delle pareti medialì attraverso via endoscopica nasale
- Posizionamento di cottonoidi con vasocostrittore in entrambe le fosse nasali
- Exeresi turbinato medio
- Etmoidectomia e antrotomia media
- Lamina papiracea: rimossi i 2/3 posteriori
- Posizionamento di un tampone Merocel in dito di guanto con tubo in silicone
- Stura palpebrale con nylon 3.0
- Posizionamento di un drenaggio superolaterale
- Lavaggio congiuntivale con Ringer
- Applicazione pomata oftalmica
- Bendaggio e medicazione compressiva

Figura 5 - Decompressione orbitale mediale e laterale bilanciata



Tutti gli interventi sono stati eseguiti dallo stesso chirurgo (Prof. Sellari-Franceschini)

3.3 Esami strumentali

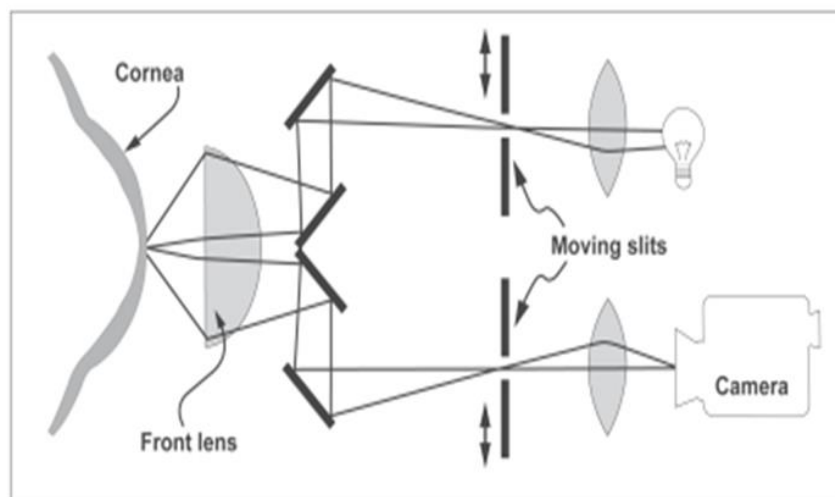
Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esami strumentali di nuova generazione; di seguito vengono riportati i principali con dettaglio della loro funzione.

3.3.1 Microscopia confocale

La microscopia confocale corneale è una tecnica clinica innovativa per lo studio della struttura cellulare corneale⁴⁹. Essa fornisce immagini che sono paragonabili a quelle ottenute in-vitro tramite tecniche istochimiche permettendo di delineare l'epitelio corneale, la lamina di Bowmann, lo stroma, la membrana di Descemet e l'endotelio corneale⁵⁰. Poiché, la microscopia confocale corneale è una tecnica non invasiva per l'imaging in vivo della cornea ha un enorme potenziale clinico per l'indagine di numerose patologie corneali.

In breve, il principio di base di un microscopio confocale è che un singolo punto di tessuto può essere illuminata da una sorgente luminosa puntiforme e contemporaneamente ripreso da una telecamera nello stesso piano, cioè, è "confocale" (Figura 6). Questo produce un'immagine con una risoluzione molto elevata ma non ha la rilevazione di un campo esteso a causa di un singolo punto di illuminazione e rilevazione⁵¹. Per risolvere questo problema, lo strumento, scansiona una piccola regione di tessuto con migliaia di piccoli punti di luce e ricostruisce contemporaneamente immagini per creare un campo di visione ad alta risoluzione e ingrandimento.⁵²

Figura 6 - Principio ottico del microscopio confocale



Al momento sono disponibili in commercio diversi microscopi confocali di ultima generazione: quello utilizzato da noi è il *ConfoScan® 4* (Nidek Technologies, Giappone) riportato in figura 7.

Figura 7 – ConfoScan® 4 di Nidek utilizzato nel nostro studio.



Previa instillazione di anestetico topico, si posiziona il paziente allo strumento e si applica un gel a base idrossi-metil-cellulosa sulla superficie corneale. La lente dello strumento viene fatta avanzare dall'operatore tramite un joystick fintanto che viene visualizzato lo strato più esterno della cornea, l'acquisizione dell'immagine ha inizio quando l'obiettivo della lente è posizionato sulla parte apicale della cornea. Il fascio di luce va a colpire la cornea attraversando solo metà lente e la maggior parte della luce è convogliata nel punto focale della stessa. Al fine di minimizzare la dispersione della luce, viene illuminata unicamente una piccola parte della cornea tramite un *pinhole* (una piccola fessura). La bassa percentuale di luce riflessa, che è comunque presente, attraversa la seconda metà della lente ed un secondo *pinhole*, con le stesse dimensioni del setup ottico della prima. L'immagine che se ne ottiene viene proiettata in una telecamera ad alta sensibilità e visualizzata sul monitor. Attraverso questa soluzione ottica tutta la luce che risulta provenire da zone fuori fuoco viene eliminata attraverso la seconda fessura: solo ciò che viene colpito direttamente viene visualizzato. Al fine di poter esaminare una vasta area i *pinhole* sono in movimento e possono così scannerizzare tutta la cornea. Il microscopio confocale registra una sequenza di immagini della cornea del paziente partendo dalla camera anteriore e muovendosi a ritroso attraversando tutti gli strati della cornea. Tale movimento di avanzamento e retrocessione consente di visionare l'intera superficie. Le

immagini che vengono acquisite hanno lo spessore di pochi μm e dimensioni di circa $460 \times 350 \mu\text{m}$.

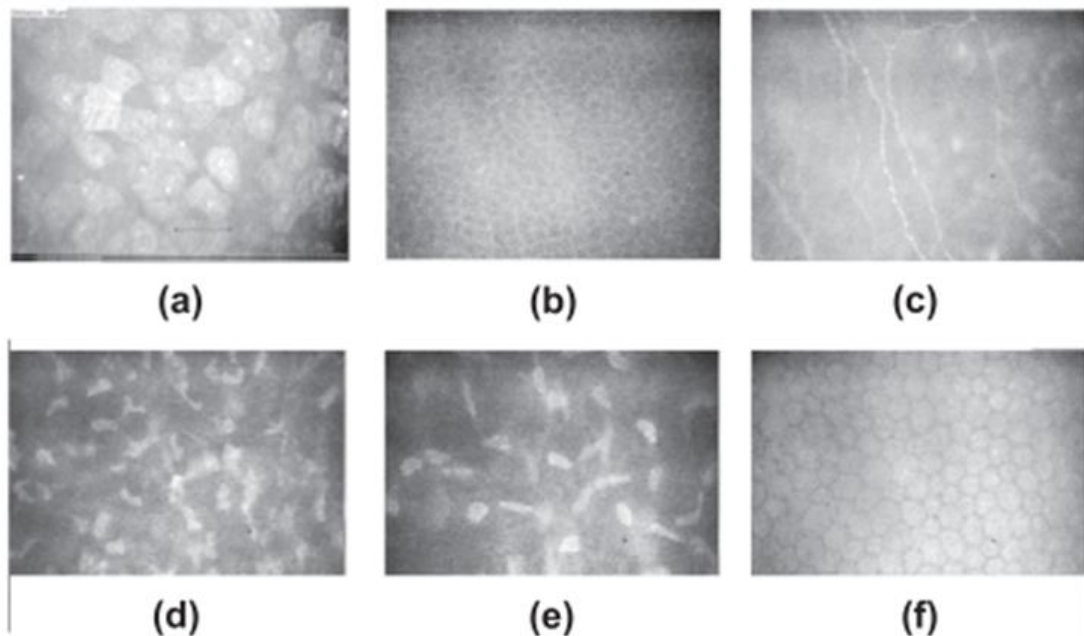
Un aspetto molto importante della microscopia confocale è la sua profondità di campo, mantenendola piccola (pochi μm) si rende lo strumento particolarmente adatto agli studi anatomici della cornea. Una modesta profondità di campo consente una migliore qualità dell'immagine. Per aumentare la stabilità dell'immagine e per avere una collocazione più precisa lungo l'asse z, le immagini possono essere acquisite sfruttando lo "Z-Ring System", un sensore di posizione che è a diretto contatto con l'occhio⁵³.

In media l'esame dura circa 2 minuti ed il tempo di acquisizione delle immagini dai 30 ai 60 secondi.

In Figura 8 sono riportate alcune immagine significative degli strati corneali, è evidente come la microscopia confocale riesca a sezionare con buona precisione i sottilissimi strati.

Figura 8 - Immagini corneali confocali microscopiche (a) epitelio superficiale (b) della membrana basale (c) strato di Bowman (d) anteriore stroma (e) posteriore stroma (f) dell'endotelio.

(Lo strumento utilizzato per ottenere queste immagini è il Confoscan® 4 Nidek)



3.3.2 Topografia corneale

La topografia corneale, in gergo chiamata "mappa", è un metodo di lettura della curvatura della cornea, assistito a computer^{54,55}. Le mappe si ottengono con un apposito strumento definito "topografo corneale"⁵⁶. Lo strumento è composto da una parte (detta cheratoscopio), che proietta sulla cornea una serie di anelli concentrici e legge la riflessione dell'immagine sulla cornea. Un computer elabora quest'immagine e, in base alla distorsione che gli anelli hanno subito, calcola la curvatura⁵⁷. I moderni topografi possono elaborare diverse mappe (tangenziale, assiale, altitudinale, assoluta) che permettono un accurato studio della superficie oculare trasparente. La procedura è analoga a ciò che avviene quando si proietta una diapositiva su una parete: più è irregolare la superficie e più l'immagine proiettata apparirà distorta. Ovviamente il grado di deformazione dell'immagine è maggiore quanto più è irregolare la superficie. Ricordiamo che la cornea ha di fatto una forma simile a una calotta sferica. L'esecuzione della topografia corneale è semplice e non invasiva; tra l'altro non comporta l'uso di colliri. Va effettuata almeno 24 ore dopo l'uso di lenti a contatto morbide o 48 ore nel caso in cui si siano portate lenti a contatto rigide (bisogna evitare deformazioni della cornea). Si deve fissare un punto centrale mentre si scattano le fotografie che vengono acquisite dal computer. Lo specialista avvicina lo strumento all'occhio ed esegue lo scatto. Esistono diversi strumenti in commercio che effettuano questo esame. La topografia corneale quindi misura il potere rifrattivo della superficie corneale anteriore⁵⁸. L'esame di questa superficie è importante per valutare la funzione visiva. Il topografo corneale utilizzato è il *CSO Corneal Topographer* in figura 9.

Figura 9 - Topografo corneale



Da un punto di vista topografico la cornea normale può presentare diversi aspetti: rotondo: non si riconosce un diametro prevalente; ovale: un diametro è prevalente sull'altro; a clessidra simmetrica: la superficie occupata dalle due metà della clessidra è più o meno uguale nelle due metà della cornea, come nell'astigmatismo congenito.^{59,60}

La rappresentazione topografica viene operata mediante l'uso di una serie di colori ciascuno corrispondente ad un determinato grado di curvatura corneale espresso in diottrie. Questi colori sono riportati sulla mappa in una scala colorimetrica di riferimento. Colori freddi (azzurro e blu) indicano zone più piatte, colori caldi (giallo, arancio e rosso) indicano zone più curve, il verde indica zone di curvatura intermedia. Esistono diverse scale colorimetriche (assoluta, normalizzata, aggiustabile) che permettono uno studio più o meno dettagliato dell'immagine topografica.

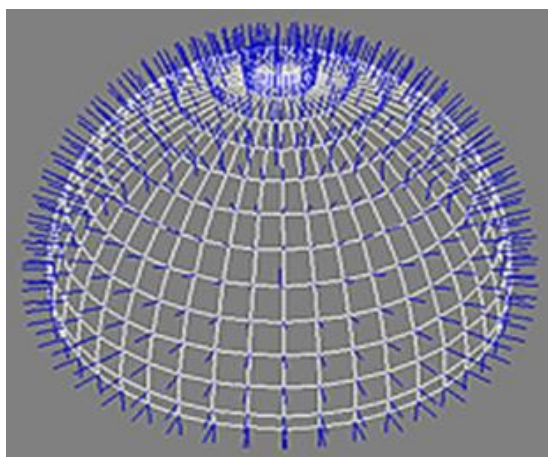
L'evoluzione dei topografi (nella quale le industrie, i tecnici e gli oculisti italiani hanno avuto un ruolo di primissimo piano) e di conseguenza il notevole aumento delle informazioni che si possono ottenere, ha reso complessa l'interpretazione delle mappe, per cui bisogna innanzitutto avere ben presente cosa evidenziare in una stampa in relazione alla patologia del paziente in esame.

E' bene ricordare che in oftalmologia la classica topografia, a differenza di quella geografico-cartografica, non disegna la forma della cornea ma è la rappresentazione sotto forma di una mappa di colori codificati (per cui sarebbe più corretta la dizione fotocheratoscopia o videocheratoscopia computerizzata).

Essa viene ricavata per sommazione dei punti della superficie corneale anteriore, ricoperta dal film lacrimale, sui quali viene calcolato il raggio di curvatura e di conseguenza il potere refrattivo (vedi Figura 10).

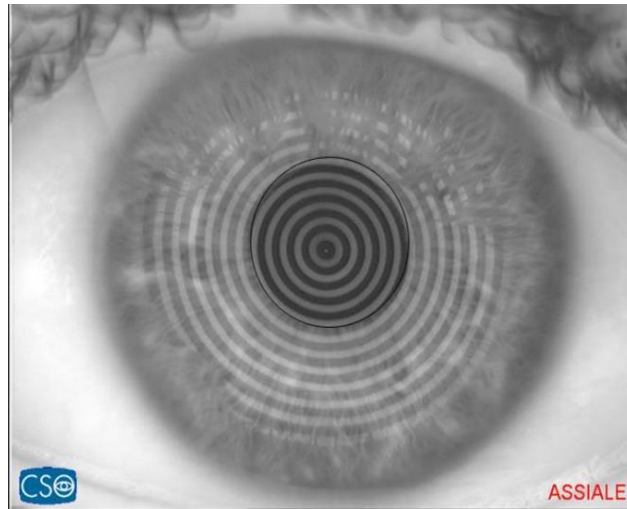
E' come se prendessimo idealmente la cornea, leggessimo numerosi punti al frontofocometro e ne estrapolassimo la mappa di tutta la superficie⁶¹.

Figura 10 - Punti rilevati da un topografo corneale



I topografi a riflessione (CSO, Optikon, Tomey) si basano sulla proprietà della cornea di comportarsi come uno specchio convesso, analizzando eventuali deformazioni od irregolarità dell'immagine riflessa e digitalizzata degli anelli luminosi concentrici, di dimensioni note. I modelli possono però differire per grandezza del cono, numero e spessore degli anelli proiettati, distanza di lavoro, sistema di focalizzazione e processazione della immagine acquisita, per cui a volte non è facile confrontare mappe eseguite su apparecchi diversi. I topografi a riflessione costruiscono le mappe a partire dal vertice corneale: lo strumento lo identifica per mezzo della fissazione, eleggendolo a centro geometrico del primo anello del 'bersaglio', il più centrale. Attualmente tra i topografi a riflessione il più utilizzato è quello che utilizza la tecnica di riflessione del disco di Placido⁶².

Figura 11- Disco di Placido



Indici corneali

Grazie agli indici corneali forniti dalla Topografia, abbiamo un resoconto numerico complessivo, quantitativo, dell'aspetto qualitativo della cornea, risultando utili per un confronto statistico con la normalità. Sono diventati sempre più numerosi, sensibili e completi nelle loro informazioni, alcuni sono specifici di alcuni topografi^{48,63}. I più utilizzati nella routine, soprattutto in riferimento al cheratocono (Figura 12) sono:

- **SIM K:** è la simulazione della oftalmometria e fornisce potere e posizione del meridiano più curvo e di quello perpendicolare (o quello più piatto con angolazione diversa da 90° se la cornea non fosse sferocilindrica, come sovente sono quelle patologiche o post-chirurgiche) rilevandoli sui 3-4 mm centrali. Valori alti si rilevano dopo cheratoplastiche od in patologie quali il cheratocono; valori bassi in cornee piatte ed esiti di correzioni chirurgiche per miopia. **Il Sim K1** calcola il valore diottrico medio sul meridiano più curvo, il **Sim K2** sul meridiano perpendicolare.

Esistono poi degli indici orientati prevalentemente alle analisi delle alterazioni topografiche tipiche del cheratocono od al suo riconoscimento (ad esempio l'indice **di Rabinowitz** che è basato sulla differenza di curvatura tra la metà inferiore e quella superiore della cornea o il **KPI Keratoconus Prediction Index**).

- **Indice di asfericità (Q):** indica di quanto cambia la curvatura dal centro alla periferia della cornea. Una cornea normale è prolata ossia più curva al centro e più piatta verso la periferia, ed ha un indice di asfericità di -0,26, una superficie

oblata è invece più piatta al centro, come accade ad esempio dopo una correzione laser miopica.

- **SI**: Indice di Simmetria, esprime la differenza fra la curvatura istantanea media di 2 zone circolari simmetriche (superiore e inferiore) rispetto al vertice corneale. Valori positivi indicano che la zona inferiore è più curva della superiore e viceversa.
- **Average corneal power**: indica un valore medio di potenza di vari punti nella regione corneale centrale⁶⁴.
- **AGC**: gradiente di curvatura apicale. È la variazione media per unità di lunghezza della curvatura corneale istantanea prendendo come riferimento la curvatura apicale e quella del perimetro del cono.
- **Apex curvature (AK)**: corrisponde a un indice che fornisce un valore della curvatura istantanea nel vertice corneale. I valori inferiori a 48 D indicano la normalità, valori compresi tra 48 e 50 D sono sospetti, e valori superiori a 50 D denotano un'anomala curvatura⁶⁴.
- **SAI**: è l'indice di asimmetria della superficie corneale e si basa sulla corrispondenza speculare fra le due emicornee. Il topografo confronta numerosi punti adiacenti di una emicornea con quelli corrispondenti a quella speculare. La superficie sferocilindrica ideale ha indice 0. Valori superiori ad 1 comportano una notevole riduzione della qualità del visus (cheratocono, chirurgia refrattiva decentrata, trapianto).

Tipo Scala
Norm.
D
70.00
68.75
67.50
66.25
65.00
63.75
62.50
61.25
60.00
58.75
57.50
56.25
55.00
53.75
52.50
51.25
50.00
48.75
47.50
46.25
45.00
43.75
42.50
41.25
40.00
38.75

VALORI LOCALI
Potere
Raggio
Distanza = 7.85 mm
Meridiano = 156°
x = -7.19 mm
y = 3.15 mm

PUPILLA E LIMBUS
Dec.Pup. x = 0.16 mm
Dec.Pup. y = 0.17 mm
Ø medio = 6.23 mm
Pot. Pupil Medio = 53.50 D
HVID = 12.16 mm

MERIDIANI PRINCIPALI
Curvatura (D)
50.00
55.00
60.00
40.00
-5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5
Distanza (mm)
K1 @ 162°
K2 @ 72°

SIM-K
K1 = 50.66 D @ 162° e = 1.35
K2 = 55.64 D @ 72° e = 1.27
AVG = 53.15 D
CYL = -4.98 D ax = 162°

MERIDIANI

SEMMERIDIANI

INDICI CHERATOFREATTIVI
Astigmatismo
3 mm CYL = -5.59 D ax = 165°
5 mm CYL = -4.73 D ax = 165°
Pot. Pupil Medio = 53.47 D
e = 1.97
LSA = -12.14 D
Ineg. Curv. (SD) = 2.25 D
Asimmetria
SAI = 3.83 D
50.71 D @ 113°
54.72 D @ 293°

ASFERICITÀ
Meridiani principali (4.5 mm)
Ro = 51.38 D @ 162° e = 1.73
Ro = 58.40 D @ 72° e = 1.56
Ro(AVG) = 54.67 D
Meridiani principali (8 mm)
Ro = 50.22 D @ 162° e = 1.35
Ro = 57.26 D @ 72° e = 1.27
Ro(AVG) = 53.51 D e = 1.31

La Pachimetria è un esame strumentale di tipo ecografico atto a misurare lo spessore corneale in più settori. La Pachimetria Corneale media nei soggetti normali è attorno ai 530-560 μm . L'esecuzione di questo esame, inoltre, risulta utile per monitorare l'evoluzione di patologie corneali caratterizzate da un progressivo assottigliamento corneale⁶⁵⁻⁶⁷.

40

Figura 13 - Pachimetro ottico Tomey® EM 3000



3.3.4 Esoftalmometro di Hertel

L'entità della sporgenza dell'occhio viene misurata in millimetri con un apposito strumento (l'esoftalmometro di Hertel). Lo strumento viene poggiato sui bordi orbitali esterni e, in questo modo, si collima sul piccolo specchio l'immagine degli apici corneali contro una scala millimetrata⁶⁹. L'esame oftalmologico prevede, inoltre, l'ispezione (osservazione) del malato che deve essere posto sullo stesso piano dell'osservatore (oculista) per valutare la direzione dell'esoftalmo, l'unilateralità o la bilateralità, la presenza di segni di accompagnamento tipo lo strabismo, la ptosi (abbassamento della palpebra), aspetti anomali delle palpebre (tipo cicatrici, edema) o della congiuntiva (iperemia, dilatazione abnorme dei vasi). Inoltre, è importante, esaminare, con la palpazione, il bordo orbitario per individuare eventuali masse che spingono il bulbo ed, eventualmente il carattere pulsante della massa. Ovviamente non si può prescindere da un esame oftalmologico che comprende la misurazione dell'acuità visiva, l'esame del segmento anteriore dell'occhio (per valutare una eventuale sofferenza corneale), l'esame biomicroscopico retinico e la valutazione della motilità oculare.

Esoftalmometro di Hertel : misura la proiezione ortogonale del vertice della cornea sopra un regolo graduato appoggiato al contorno orbitario mediante un sistema di specchi⁷⁰. La scala graduata consente la ripetibilità dell'esame. I valori normali sono di 10-14 mm nei bambini, e di 15-19 mm negli adulti.

Figura 14 - Esoftalmometro di Hertel



3.4 Analisi dei dati

L'analisi statistica dei risultati è stata effettuata tramite il programma Stat-View 5.0.1 (1992-98, SAS Institute Inc., SAS campus Drive, Cary, NC, USA) per Windows PC (Version 17.0, Chigaro, IL).

I risultati sono stati espressi come media \pm SEM (errore standard della media) o DS (deviazione standard).

I confronti fra due gruppi sono stati effettuati mediante test *t Student*, mentre per i confronti multipli è stato utilizzato il test di Fisher, dopo analisi della varianza (ANOVA), previa normalizzazione dei dati attraverso trasformazione logaritmica quando non distribuiti normalmente. Sono stati considerati significativi risultati con $p < 0,05$.

I dati sono stati graficati come mediana e interquartili (*box plot*). Ciascun box è composto da 5 linee orizzontali che rappresentano rispettivamente: la *Mediana* della distribuzione (linea interna), 10°, 90° percentile (linee estreme, I° e III° quartile) e 25°-75° percentile; la distanza tra I° e III° quartile (*distanza interquartilica*) indica la dispersione della distribuzione.

4. RISULTATI

4.1 Valutazione dei parametri nei pazienti appartenenti ai gruppi A e B

Sono stati confrontati i parametri pre e post operatori a 1 mese e a 3 mesi dall' intervento considerando i due gruppi separatamente al fine di valutare la possibile presenza di variazioni tra i singoli pazienti appartenenti ai due gruppi per i seguenti parametri.

4.1.1 BCVA (best corrected visual acuity)

In tabella 4 sono riportati i valori di BCVA (con conversione Logmar*) dei pazienti appartenenti al gruppo A e B.

Tabella 4-BCVA pre e post-operatorio

BCVA	GRUPPO A	GRUPPO B
	0,33±0,56	0,04±0,053
Preoperatorio		
Post operatorio (1 mese)	0,299 ±0,442	0,07 ±0,081
Differenza	0,031 ±0,486	0,003 ±0,202
pvalue(test a due code)	0,94953	0,98990
Post operatorio(3 mesi)	0,267 ±0,43	0,108 ±0,17
Differenza	0 ±0,413	-0,009 ±0,184
pvalue (test a due code)	1	0,96795

* logaritmo del minimo angolo di risoluzione, unità di misura del visus

L'intervento non ha modificato sensibilmente l'acuità visiva nei due gruppi.

4.1.2 Valutazione dell'esoftalmo nei due gruppi

L' esoftalmo nel gruppo A si presenta con un valore pre-operatorio di 22,94±2,00 mm con (media±DS) ed è stata osservata una sua diminuzione ad 1 mese dall'intervento ottenendo un valore di 18,22 ±1,85 mm (p = 0,048) con una differenza di 4,75 ± 2,5 mm. A 3 mesi dall'intervento si presenta con un valore di 18 ± 1,4 mm e con una differenza rispetto al post-operatorio a 1 mese pari a 0,22±0,66 mm (p = 0,037 vs. pre-operatorio). Nel gruppo B sono stati riscontrati valori iniziali pre-operatori di 24,26 ± 3,34 mm, a 1 mese dall'intervento una diminuzione a 17,38± 4,33 mm, (p = 0,038) con una differenza paria 7,95 ± 3,60 mm.

A 3 mesi dall'intervento il valore si presentava ulteriormente diminuito arrivando a $16,15 \pm 3,60$ mm con una differenza rispetto al controllo a 1 mese di $0,91 \pm 1,56$ mm ($p = 0,026$). In tutti e due gruppi abbiamo avuto un risultato statisticamente significativo ($p\text{ value} < 0,001$) in termini di riduzione dell'esoftalmo soprattutto nell'approccio a 2 o 3 pareti, con un'evidente diminuzione riscontrata alla valutazione post-operatoria del primo mese, mentre al secondo controllo (3 mesi) il valore rimane stabile (vedi Grafici 1 e 2).

Grafico 1- Esoftalmo gruppo A

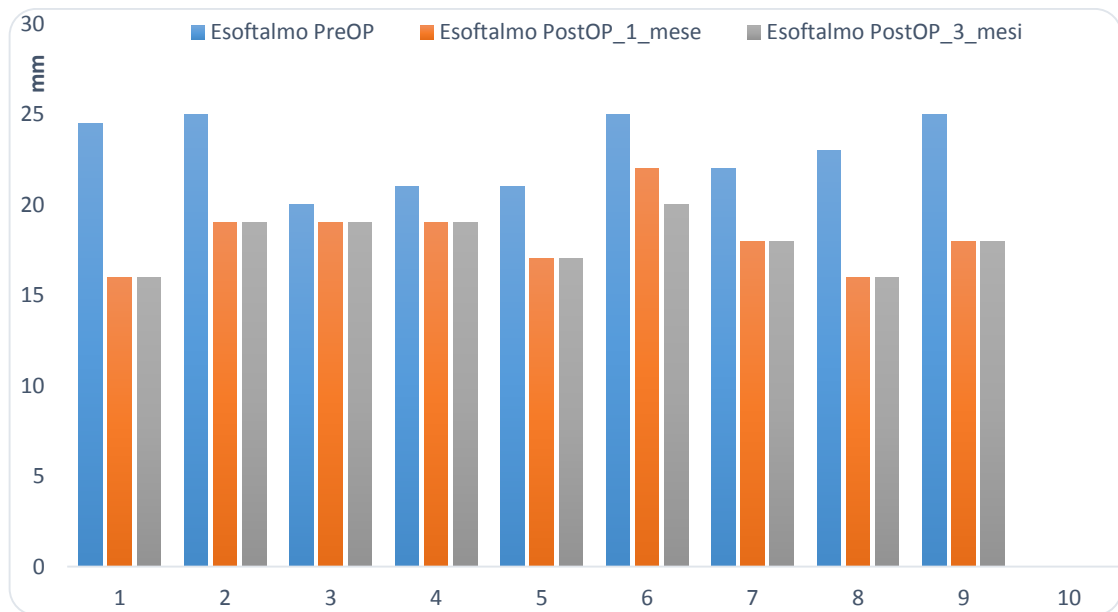
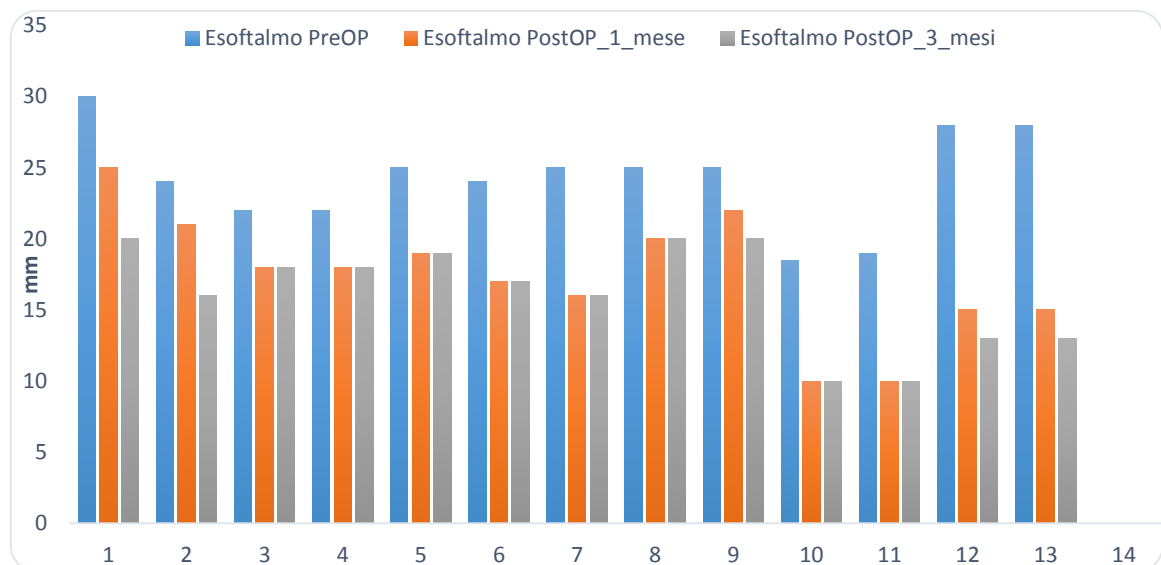


Grafico 2 - Esoftalmo gruppo B



4.1.3 Valutazione dello spessore corneale attraverso pachimetro ottico

Lo spessore corneale pre-operatorio per il gruppo A è risultato pari a $524,88 \pm 40,91 \mu$.

A 1 mese dall'operazione si è riscontrato una diminuzione con valori di $520,66 \pm 51,82 \mu$ con differenza di $-4,22 \pm 24,00$ ($p = 0,43$). A 3 mesi dall'operazione il valore dello spessore corneale è risultato pari a $520,88 \pm 38,72 \mu$ con una differenza pre-operatoria di $-4 \pm 49,86$ ($p = 0,468$). La differenza tra il pre-operatorio a un mese è il post-operatorio a 3 mesi è di $0,22 \pm 55,49$.

Nel gruppo B abbiamo riscontrato valori pre-operatori pari a $497,94 \pm 44,98 \mu$. A 1 mese dall'intervento i valori trovati sono stati di $486,92 \pm 33,88 \mu$ con differenza pari a $-11,91 \pm 23,41 \mu$ ($p = 0,321$). A 3 mesi dall'operazione lo spessore corneale medio risultava di $488,92 \pm 35,98 \mu$ con una differenza di $-8,923 \pm 24,877$ rispetto al pre-op ($p = 0,364$).

Da questi risultati sicuramente lo spessore corneale subisce una diminuzione nel mese successivo all'operazione, mentre a tre mesi tende a mantenersi stabile se non ad aumentare. Questo potrebbe essere un parametro da continuare a valutare nei pazienti per vedere se osserveremo una successiva diminuzione o stabilizzazione dell'epitelio.

L'analisi statistica però non è significativa quindi il suggerimento è anche quello di aumentare il campione per avere risultati più certi.

Grafico 3 - Pachimetria gruppo A

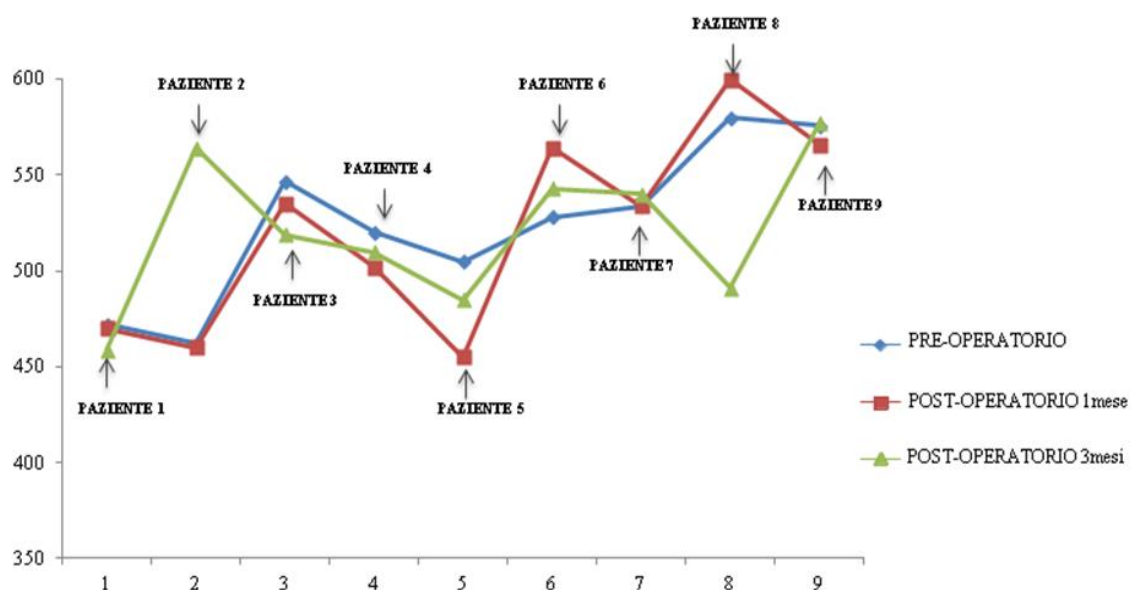
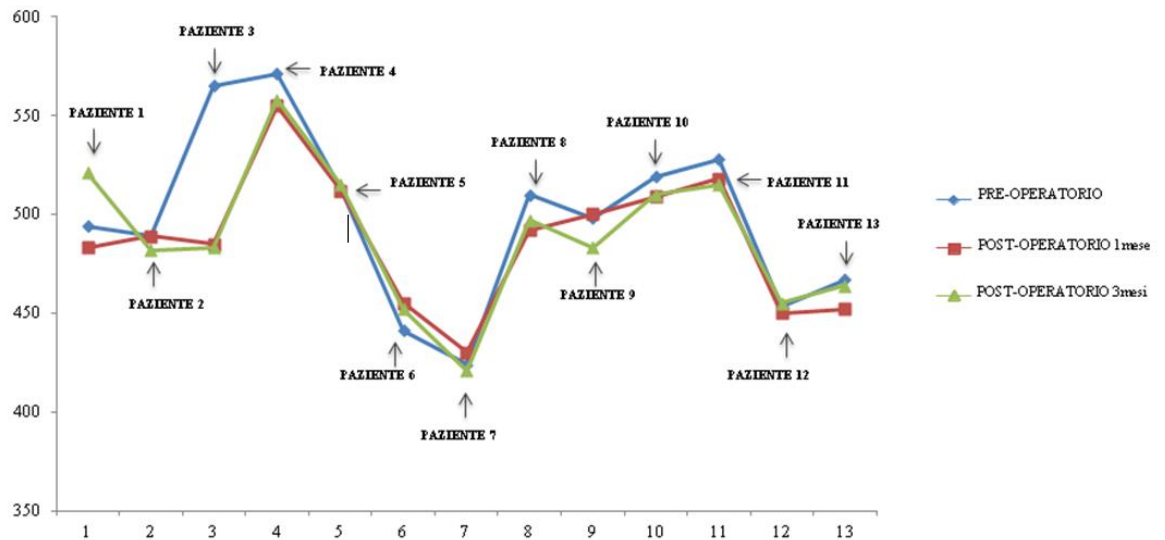


Grafico 4 - Pachimetria gruppo B



4.1.4 Pressione intraoculare

La pressione intraoculare (IOP) pre-operatoria riscontrata nel gruppo A è risultata pari a $16,33 \pm 1,65$ mmHg.

A 1 mese dall' intervento i pazienti presentavano un valore di $16,11 \pm 1,26$ mmHg con differenza di $-0,22 \pm 2,38$ ($p = 0,92$) rispetto al pre-operatorio.

A 3 mesi dall' intervento la pressione intraoculare media era pari a $15,77 \pm 0,83$ mmHg con differenza pari a $-0,555 \pm 1,424$ mmHg ($p = 0,70$ vs pre-op).

Nel gruppo B valori pressori pre-intervento $16,30 \pm 1,4$ mmHg. A 1 mese si evidenziano valori di $15,69 \pm 0,94$ mmHg, con differenza pari a $-0,615 \pm 1,192$.

A 3 mesi la IOP presentava valori pari a $15,38 \pm 1,19$ mmHg con una differenza rispetto dal pre-intervento pari a $-0,923 \pm 1,8$ ($p = 0,62$).

I dati sono stati riportati nei grafici 5 e 6.

Grafico 5 - Pressione intraoculare gruppo A

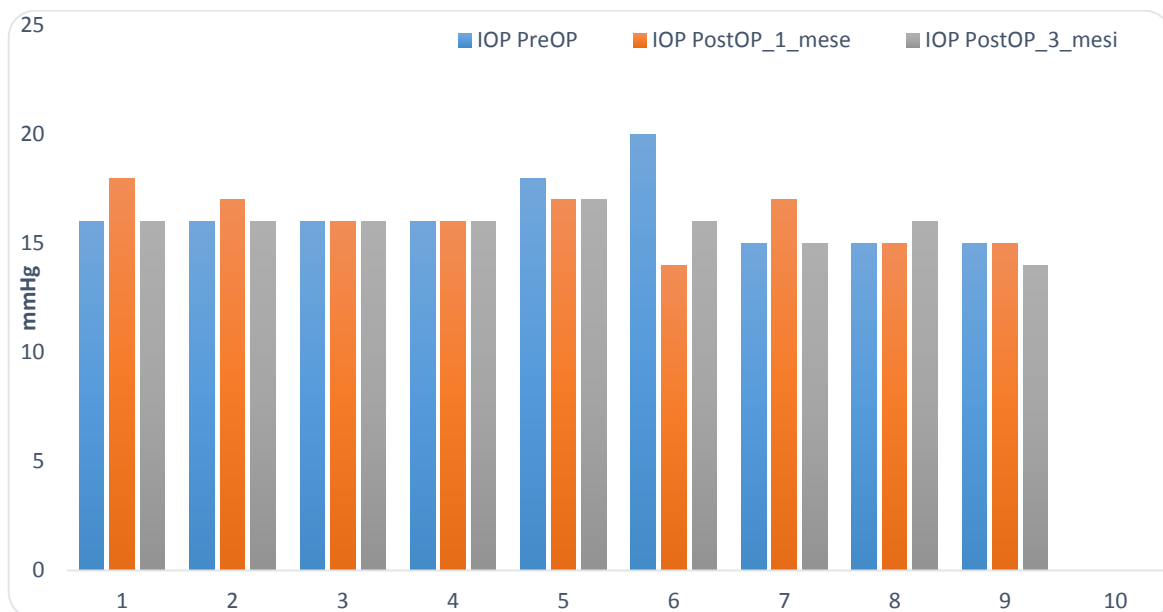
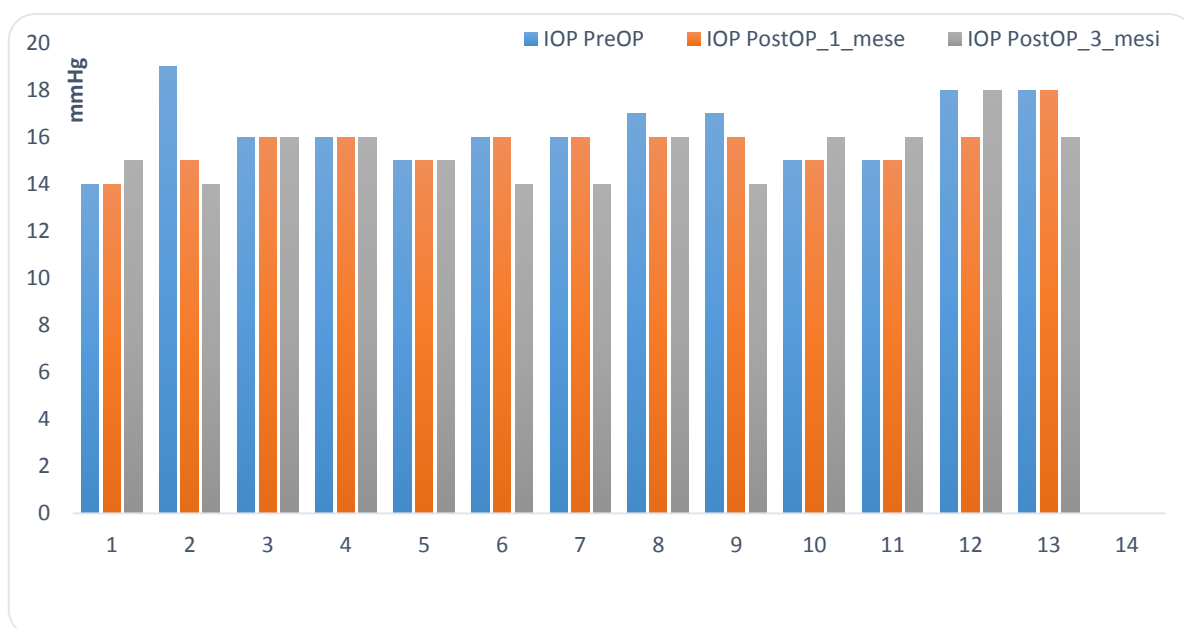


Grafico 6 - Pressione intraoculare Gruppo B



3.1.5 Indici corneali

K1 e K2

Come riportato nel grafico 7 nel pre-operatorio il valore di K1 nel gruppo A era pari a $43,87 \pm 1,016$ D e K2 pari a $45,66 \pm 1,73$ D.

A 1 mese dall' intervento il valore di K1 era di $43,19 \pm 1,54$ D con differenza pari a $-0,67 \pm 1,56$ ($p = 0,67$) Mentre K2 si presentava pari a $44,47 \pm 1,18$ D e una differenza di $-1,19 \pm 2,727$ ($p = 0,67$).

A 3 mesi K1 era pari a $43,41 \pm 1,25$ con una differenza pari a $-0,458 \pm 1,34$ ($p = 0,73$ vs pre-op). K2 invece presentava valori di $46,28 \pm 2,46$ D e una differenza di $0,617 \pm 2,767$ ($p = 0,82$).

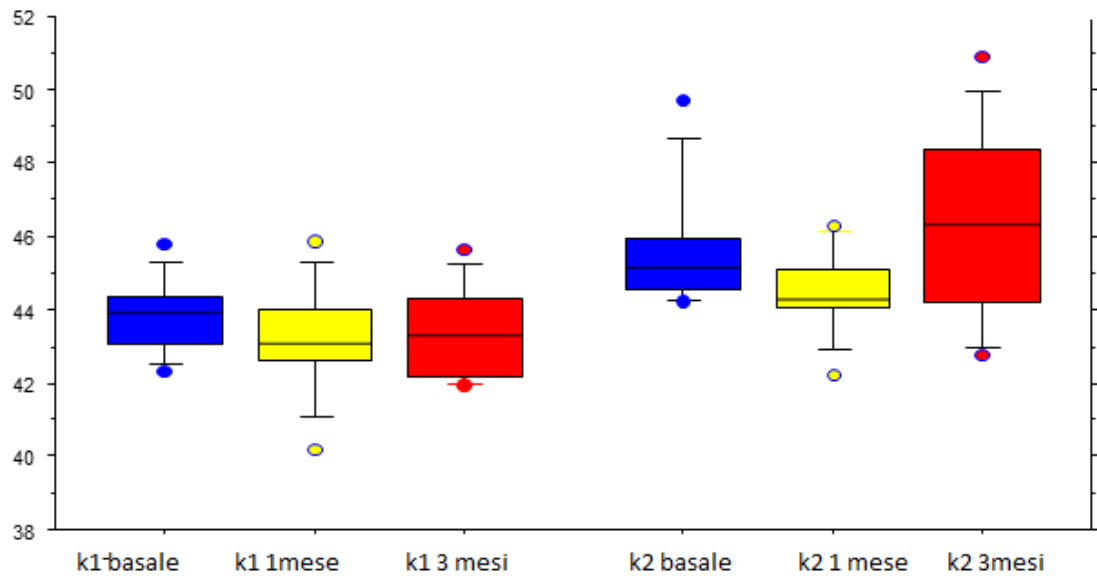
Nel gruppo B il valore di K1 riscontrato nel pre-intervento era pari a $42,55 \pm 3,06$ D e K2 uguale a $43,62 \pm 3,08$ D.

A 1 mese il valore di K1 risultava $42,69 \pm 2,12$ D con una differenza di $0,141 \pm 1,753$ ($p = 0,93$) e K2 uguale a $44,03 \pm 2,5$ D con differenza rispetto al pre-intervento di $0,407 \pm 1,758$ ($p = 0,82$).

A 3 mesi invece i pazienti si presentavano con un K1 di $43,41 \pm 3,23$ D con una differenza di $0,244 \pm 2,303$ ($p = 0,91$). Mentre K2 aveva valori di $44,359 \pm 3,566$ D differenza di $0,735 \pm 2,462$ ($p = 0,77$). I dati per il gruppo B sono riportati nel grafico 8.

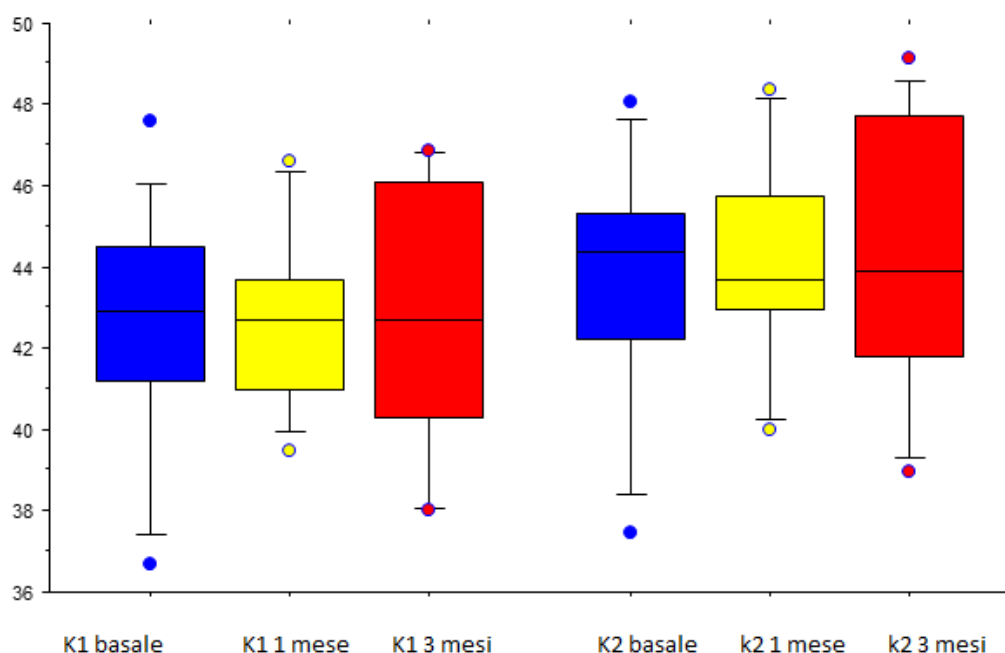
Da questa analisi statistica si evidenzia come l'intervento non modifichi in modo significativo gli indici corneali K1 e K2.

Grafico 7-indici corneali K1 e K2



Rappresentazione grafica tramite box-plot degli indici corneali k1 e k2 del gruppo A: al valore basale (pre-operatorio) a 1 mese dall' intervento e a 3 mesi.

Grafico 8- indici corneali K1 e K2 gruppo B



Rappresentazione grafica tramite box-plot degli indici corneali k1 e k2 del gruppo B: al valore basale (pre-operatorio) a 1 mese dall' intervento e a 3 mesi

AK e SIMK (espresso con avg e con cyl)

Nei grafici 9 e 10 sono riportati i valori degli indici corneali di AK e SIMK per il gruppo A e la loro variazione dal pre al post-operatorio.

Nella nostra analisi al pre-op il valore di AK $47,234 \pm 2,204$ D a un mese di $46,637 \pm 2,84$ D con una differenza di $-0,596 \pm 4,407$ D ($p = 0,89$) a 3 mesi il valore di AK $47,947 \pm 2,378$ con una differenza di $0,713 \pm 2,529$ ($p = 0,78$ vs pre-op). SIMK può essere espresso in avg o in cyl-simk; nello studio li abbiamo valutati entrambi. I valori espressi come avg pre-op erano di $44,716 \pm 1,105$ D. A 1 mese $43,531 \pm 1,297$ D con differenza di $-1,185 \pm 1,569$ ($p = 0,46$). A 3 mesi $44,576 \pm 1,447$ D con differenza di $-0,139 \pm 1,448$ ($p = 0,92$ vs pre-op.).

Nei grafici 11 (gruppo A) e 14 (gruppo B) viene riportato l'andamento della modificazione corneale espressa in diottrie (cyl simk). Come si può notare nei grafici c'è effettivamente una variazione del potere del cilindro dal pre al post-operatorio tradotto " clinicamente " in un peggioramento dell'acuità visiva, giustificata dal fatto che abbiamo

un aumento dell'astigmatismo corneale. Non abbiamo però una variazione statisticamente significativa.

Grafico 9- indici corneali AK

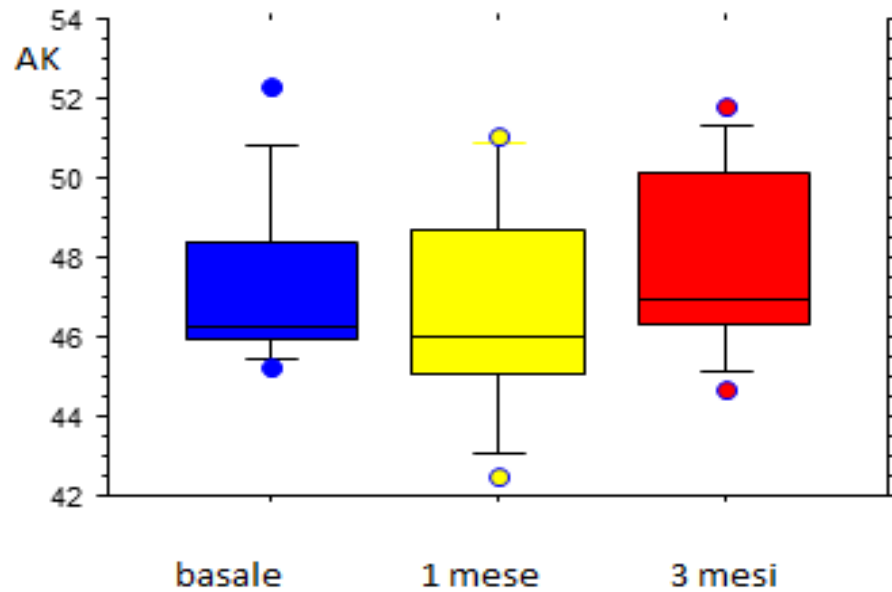
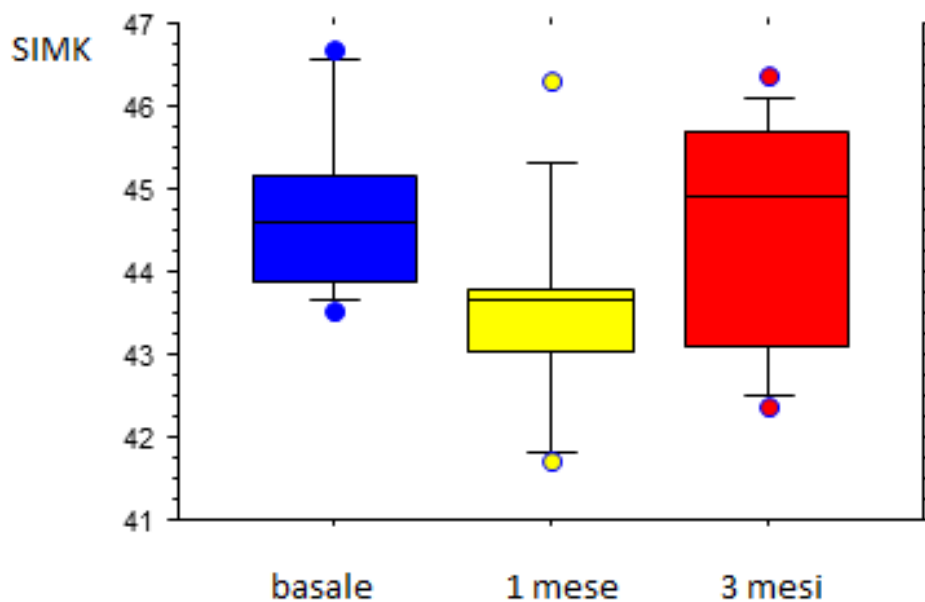
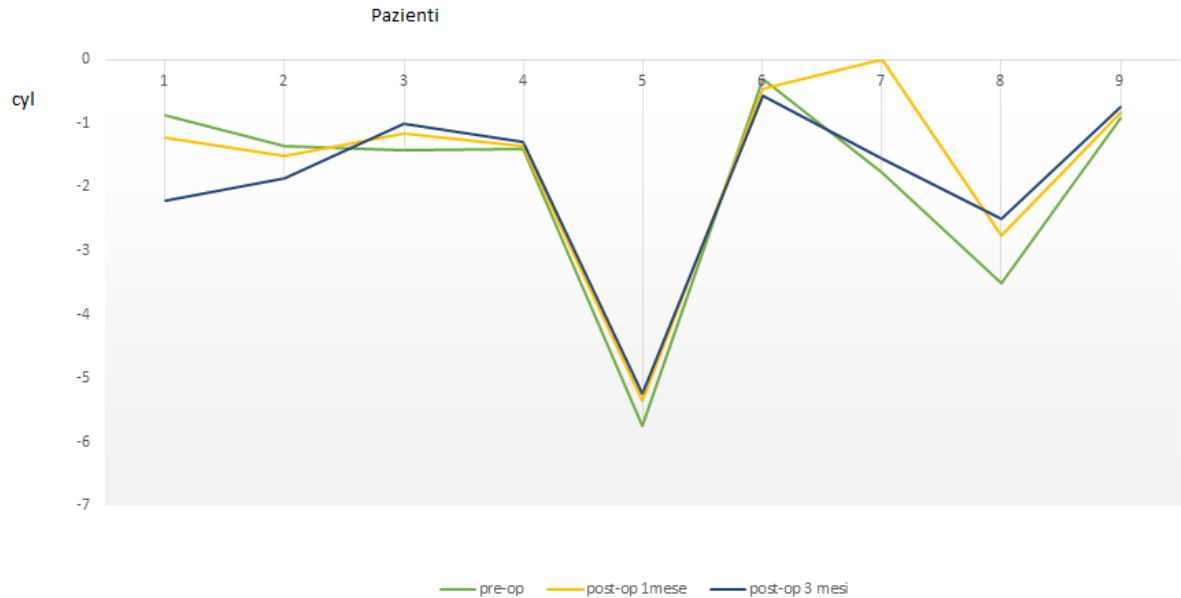


Grafico 10-indici corneali SIM K(avg)



Rappresentazione grafica tramite box-plot degli indici corneali AK e SIMK (avg) nel gruppo A: viene riportato il valore basale (pre-operatorio) a 1 mese dall' intervento e a 3 mesi.

Grafico 11- Cyl-simk gruppo A



Per il gruppo B abbiamo eseguito la stessa analisi con valori pre-operatori di AK di $46,316 \pm 1,627$ D. A 1 mese il valore era salito a $48,455 \pm 3,255$ D con differenza di $2,139 \pm 3,325$ ($p = 0,53612$). A 3 mesi si presentava con valori di $47,78 \pm 3,051$ D con differenza di $1,464 \pm 2,801$ ($p = 0,61369$ vs pre-operatorio).

Per l'indice corneale SIMK (avg) abbiamo avuto i seguenti risultati: nel pre-operatorio si evidenzia un valore di $43,227 \pm 3,069$ D. A 1 mese risultava di $43,476 \pm 2,131$ D con differenza di $0,249 \pm 2,031$ ($p = 0,90$). A 3 mesi sempre vicino a valori pre-operatori con $43,253 \pm 3,08$ D con differenza di $0,026 \pm 1,553$ ($p = 0,98$) rispetto al pre-operatorio.

Sono riportati nei grafici 12 e 13 i risultati che abbiamo ottenuto.

Grafico 12-indice corneale AK

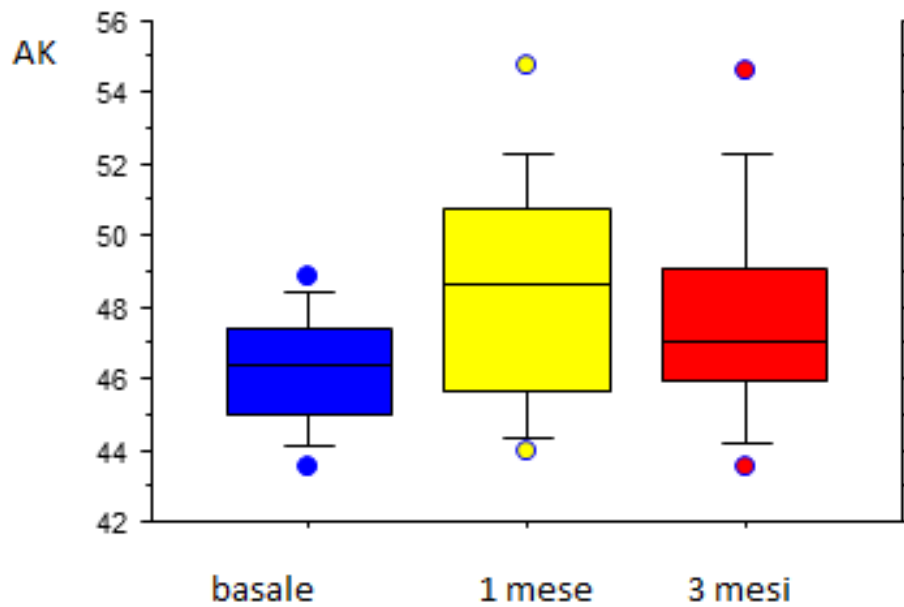
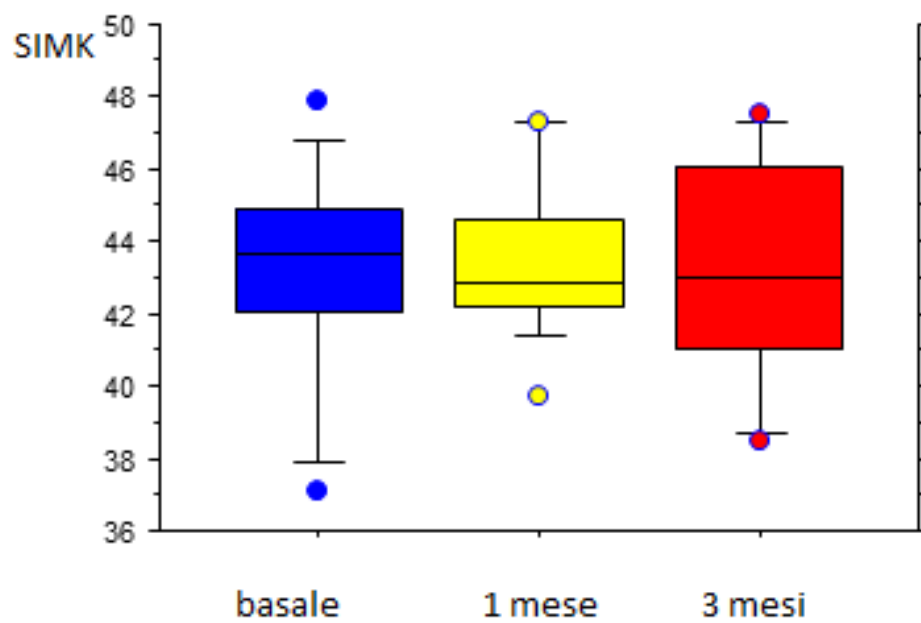
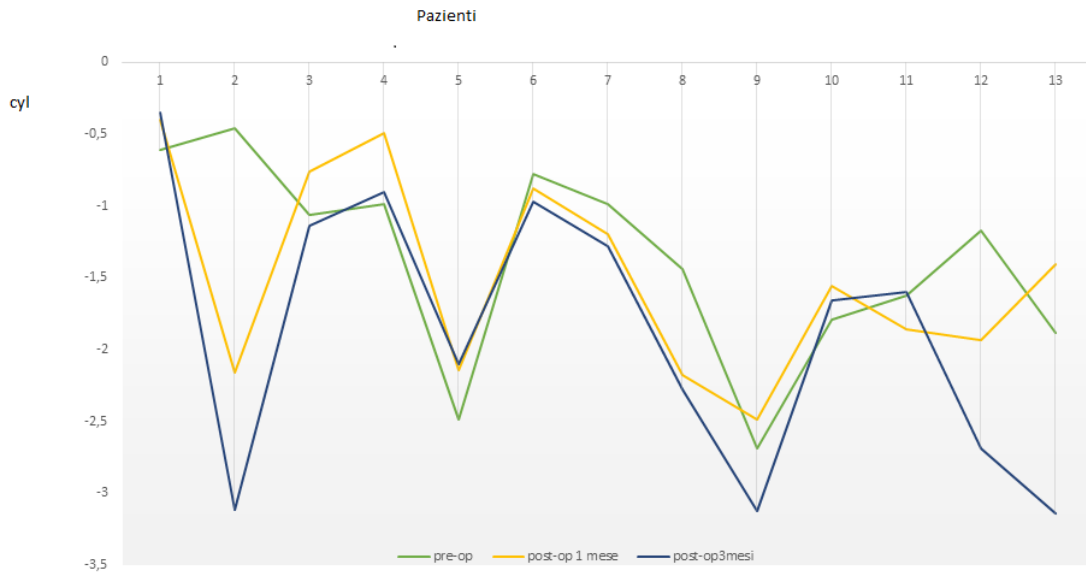


Grafico 13 –indice corneale SIMK(avg)



Rappresentazione grafica tramite box-plot degli indici corneali AK e SIMK nel gruppo B: viene riportato il valore basale (pre-operatorio) a 1 mese dall' intervento e a 3 mesi

Grafico 14- Cyl-simk gruppo b



4.2 Confronto tra i pazienti appartenenti ai due gruppi A e B

Nella seconda fase dell'analisi statistica abbiamo confrontato i parametri pre e post-operatori acquisiti tra i due gruppi di pazienti per valutare se esiste una differenza statisticamente valida tra i due tipi di approcci chirurgici in termini di alterazioni corneali. Di seguito verranno illustrati i parametri che, in base ai test statistici effettuati, considerando $\alpha = 0,05$, sono risultati interessanti poiché significativi.

- Indici corneali

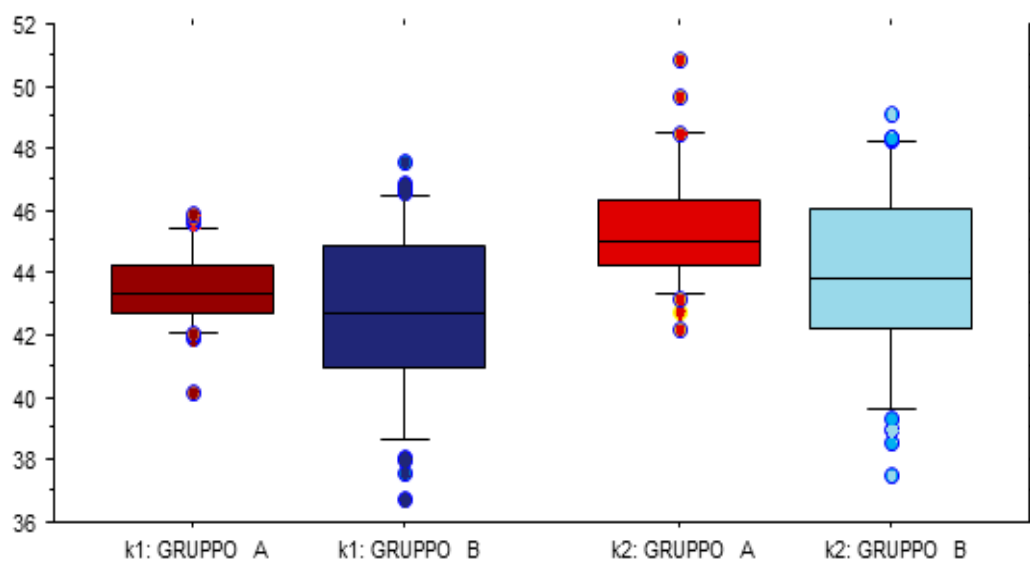
Per l'indice corneale di K1 nel gruppo A e nel gruppo B non abbiamo avuto risultati statisticamente significativi. Nel nostro campione però si può osservare una diminuzione nel primo controllo, a un mese dall'intervento i valori poi tendono a ritornare a valori pre-operatori o a superarli.

Per l'indice corneale K2 è meritevole di attenzione il valore relativo al gruppo B poiché aumenta da 43,62 D a 44.031D ($p = 0,03$), mentre non abbiamo elementi degni di nota nel gruppo A (vedi grafico n° 15).

Anche per quanto riguarda l'indice corneale AK abbiamo avuto un risultato significativo solo per il gruppo B, infatti si evidenzia un importante cambiamento tra il pre-operatorio

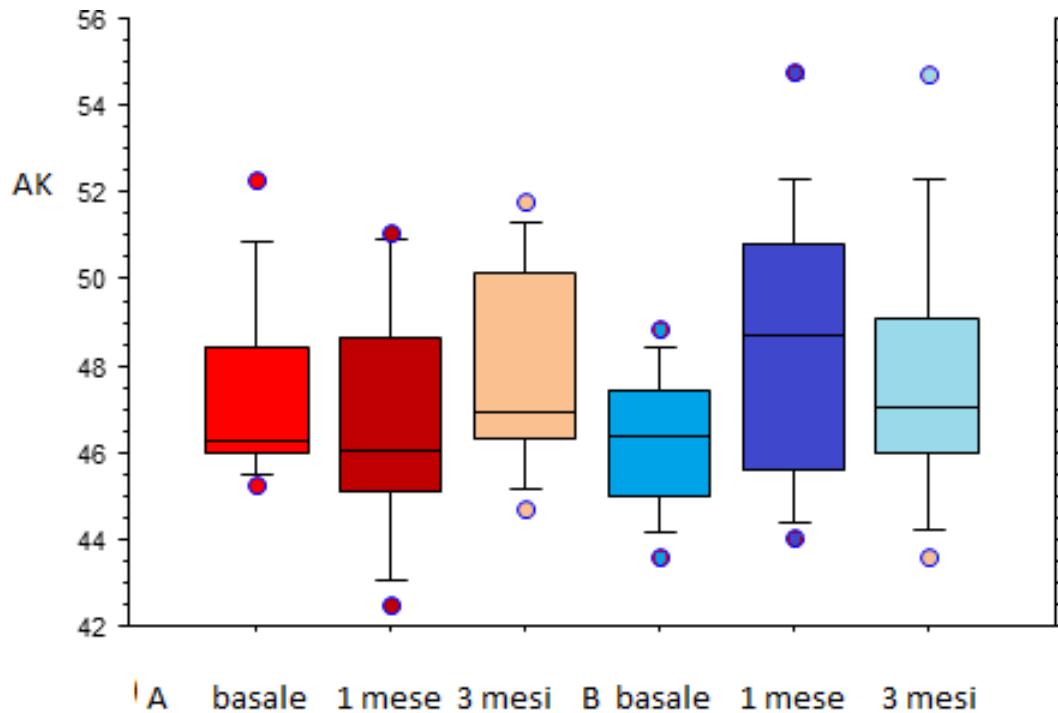
ed il post-operatorio, ma è necessario specificare che non si sono riscontrati cambiamenti significativi tra il primo e il secondo controllo post decompressione (Vedi grafico n°16).

Grafico 15- confronto tra k1 e k2 gruppo A e B



Rappresentazione grafica tramite box-plot dei valori k1 e k2 confrontando il gruppo A e B

Grafico 16- confronto AK tra gruppo A e B pre e post-operatorio

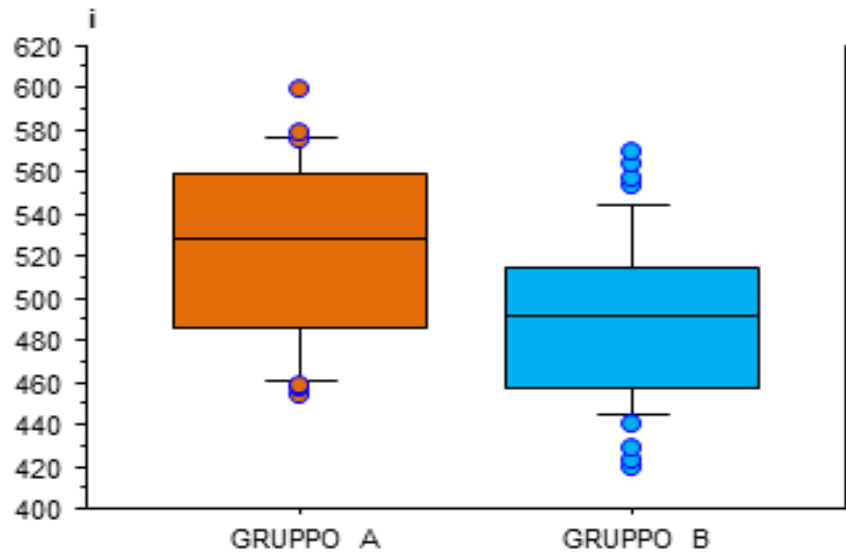


Rappresentazione tramite box- plot dei gruppi A e B a confronto: viene analizzato il valore AK al valore basale (pre-operatorio) a 1 mese dall'intervento e a 3 mesi.

- CCT

Lo spessore corneale nel gruppo B ha subito una variazione dal pre al post- operatorio a un mese con una diminuzione importante di $11,91 \pm 23,41 \mu$, mentre nel controllo a 3 mesi dall'intervento si registra un aumento dello spessore corneale che non ritorna a valori pre-operatori ma non tende a diminuire ulteriormente con una differenza di $8,923 \pm 24,877 \mu$ rispetto al pre-op (vedi grafico n°17).

Grafico n°17- CCT a confronto gruppo A e B



Rappresentazione grafica tramite box-plot della CCT = corneal central thickness nel gruppo A e B valutando il pre e post-operatorio si assiste a una maggiore diminuzione nei pazienti del gruppo B

4.3 Analisi attraverso la microscopia confocale

Per completare il nostro studio abbiamo analizzato in modo diretto tramite la microscopia confocale l'effettiva variazione istologica in atto nel pre-operatorio e nel post-operatorio a 1 mese e 3 mesi (raggruppandolo in un unico post-operatorio) considerando tutti i pazienti A e B. Questo esame è importante perché ci può dare informazioni immediate su tutte le componenti degli strati corneali. L'infiammazione dell'occhio determina una diminuzione della densità delle cellule dell'epitelio basale con aumento della grandezza delle cellule, pleomorfismo e perdita delle giunzioni serrate. Come visibile in tabella n° 5 l'aumento della densità basale media dal pre al post-operatorio è indice di una riduzione dell'infiammazione segno che l'intervento è stato efficace nella risoluzione della flogosi. Le fibre nervose del plesso basale, dopo un mese dall'intervento presentano un incremento numerico ed una riduzione della tortuosità.

L'ipereflettività della matrice extracellulare si riduce.

I cheratociti attivati, espressione di infiammazione, mostrano una riduzione quantitativa. Tutti questi fenomeni denotano una riduzione complessiva della flogosi nel periodo post-operatorio.

Tabella n°5 - microscopia confocale

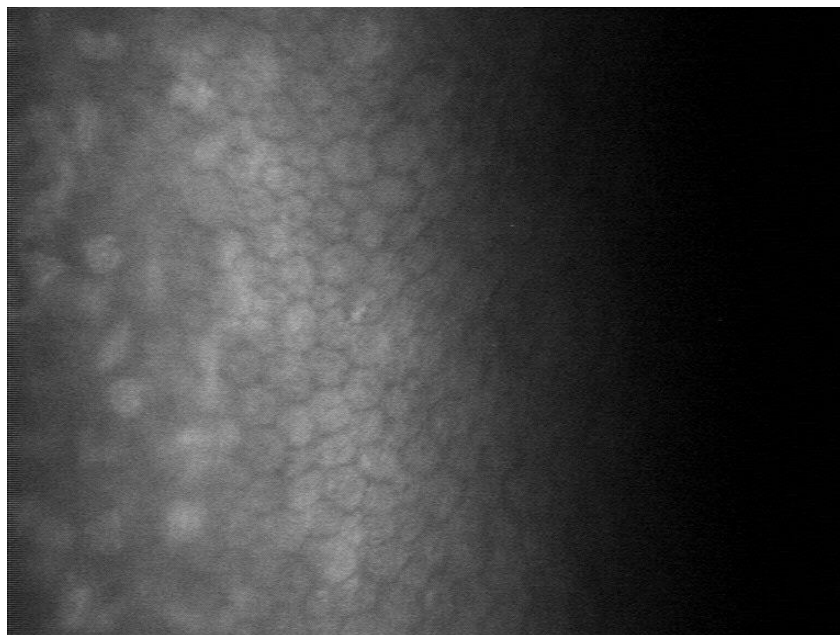
	OD pre	OD post 1	OS pre	OS post 1
Densità basale media \pm Dev. Stand.	2873,2 \pm 424,607	3199,2 \pm 587,879	2750,8 \pm 373,739	3058,2 \pm 245,64
Densità fibre media \pm Dev. Stand.	1,2 \pm 1,303	1,4 \pm 0,894	1,8 \pm 0,836	2 \pm 0,707
Tortuosità media \pm Dev. Stand.	1,2 \pm 1,303	1,2 \pm 0,447	2 \pm 1	1,8 \pm 0,836
Riflettività media \pm Dev. Stand.	2,2 \pm 0,836	1,8 \pm 0,447	2 \pm 1,224	2 \pm 1,224
Edema media \pm Dev. Stand.	1,8 \pm 0,836	1,4 \pm 0,547	2,2 \pm 0,836	1,8 \pm 0,836
Cheratociti Attivati medi \pm Dev. Stand.	1,6 \pm 0,547	1,4 \pm 0,547	1,8 \pm 0,447	1,6 \pm 0,547

.

Figura 15- Immagine ottenuta tramite la Microscopia Confocale(pre-intervento)



Figura 16 immagine ottenuta tramite Microscopia Confocale (post-intervento)



5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Nonostante siano necessarie ulteriori analisi, alla luce dei nostri risultati sono sorte conclusioni interessanti. In particolare è emerso che:

- L'esoftalmo si riduce significativamente, in termini di diminuzione millimetrica, con un approccio chirurgico più aggressivo, quindi a 2 o 3 pareti rispetto a un approccio a una parete e la diminuzione risulta stabilizzarsi nel controllo a 3 mesi.
- L'orbitotomia decompressiva in pazienti con oftalmopatia basedowiana influenza significativamente la curvatura corneale, infatti durante l'operazione è possibile la torsione del bulbo oculare con conseguente alterazione dell'asse corneale.

La cornea è infatti un tessuto che presenta grandi proprietà elastiche e viscoelastiche e le forze esterne possono influenzarne la forma e di conseguenza avere nel post-operatorio alterazioni del visus (in particolare incremento dell'astigmatismo).

- Lo spessore corneale è effettivamente diminuito rispetto al pre-operatorio con una riduzione di circa $11 \pm 23,41 \mu$.
- Nei pazienti appartenenti al gruppo B l'indice corneale AK giunge a valori di $48,45 \pm 3,25$ D e spessore corneale di $486 \pm 33,88 \mu$. Dagli indici rilevati sia della curvatura che dello spessore corneale si potrebbe ipotizzare, in un futuro più o meno prossimo, l'insorgenza in questi pazienti di un cheratocono, pertanto dovranno essere oggetto di ulteriori sistematici controlli.

Effettuando uno studio retrospettivo delle pubblicazioni scientifiche, abbiamo riscontrato uno scarso approfondimento di questa problematica, e gli articoli che meglio l'hanno indagato sono stati pubblicati solo in tempi molto recenti (Ah Kim et al. 2015; Sellari-Franceschini et al. 2010; Norris et al. 2012)^{26,71,72}.

La nostra tesi quindi, pur avendo un campione statisticamente basso di pazienti, risulta inserirsi in un contesto ancora non adeguatamente esplorato ed i dati ottenuti incoraggiano un'ulteriore e futura indagine per verificare se le alterazioni mostrate (riduzione dello spessore corneale e ectasie) siano causate effettivamente da un trauma importante, quale

è l'operazione di orbitotomia, con relativa marcata infiammazione oppure siano dovuti a fenomeni autoimmunitari legati all'oftalmopatia basedowiana.

Quest'ultimo dato può portare ad ampliare l'indagine includendo esami immunoistochimici per valutare la presenza di autoanticorpi reattivi verso catene collagene presenti nella struttura corneale.

Può essere quindi ipotizzabile che alla base dell'insorgenza delle modificazioni corneali, che a questo punto possiamo etichettare come cheratocono, ci sia un processo infiammatorio.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocrine reviews* 2000; **21**(2): 168-99.
2. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. *American journal of ophthalmology* 2006; **142**(1): 147-53.
3. Perros P, Kendall-Taylor P. Thyroid-associated ophthalmopathy: pathogenesis and clinical management. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism* 1995; **9**(1): 115-35.
4. Menconi F, Marino M, Pinchera A, et al. Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007; **92**(5): 1653-8.
5. Hufnagel TJ, Hickey WF, Cobbs WH, Jakobiec FA, Iwamoto T, Eagle RC. Immunohistochemical and ultrastructural studies on the exenterated orbital tissues of a patient with Graves' disease. *Ophthalmology* 1984; **91**(11): 1411-9.
6. Bahn RS. Understanding the immunology of Graves' ophthalmopathy. Is it an autoimmune disease? *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2000; **29**(2): 287-96, vi.
7. Sempowski GD, Rozenblit J, Smith TJ, Phipps RP. Human orbital fibroblasts are activated through CD40 to induce proinflammatory cytokine production. *The American journal of physiology* 1998; **274**(3 Pt 1): C707-14.
8. Hodes BL, Shoch DE. Thyroid ocular myopathy. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1979; **77**: 80-103.
9. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2008; **18**(3): 333-46.
10. Marcocci C, Marino M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2012; **26**(3): 325-37.
11. Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *The New England journal of medicine* 2009; **360**(10): 994-1001.
12. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *Journal of endocrinological investigation* 1991; **14**(10): 853-60.
13. Marcocci C, Pinchera A, Marino M. A treatment strategy for Graves' orbitopathy. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism* 2007; **3**(5): 430-6.
14. Bartalena L. Graves' ophthalmopathy: search for shared autoantigen(s) continues. *Journal of endocrinological investigation* 2005; **28**(5): 396-7.

15. Sellari-Franceschini S, Berrettini S, Santoro A, et al. Orbital decompression in graves' ophthalmopathy by medial and lateral wall removal. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2005; **133**(2): 185-9.
16. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocrine reviews* 1993; **14**(6): 747-93.
17. Walsh TE, Ogura JH. Transantral orbital decompression for malignant exophthalmos. *Transactions of the American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc* 1957; **59**: 56-81.
18. Garrity JA, Fatourech V, Bergstralh EJ, et al. Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy. *American journal of ophthalmology* 1993; **116**(5): 533-47.
19. Kennedy DW, Goodstein ML, Miller NR, Zinreich SJ. Endoscopic transnasal orbital decompression. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 1990; **116**(3): 275-82.
20. Kalmann R, Mourits MP, van der Pol JP, Koornneef L. Coronal approach for rehabilitative orbital decompression in Graves' ophthalmopathy. *The British journal of ophthalmology* 1997; **81**(1): 41-5.
21. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Orbital decompression for Graves' ophthalmopathy by inferomedial, by inferomedial plus lateral, and by coronal approach. *Ophthalmology* 1990; **97**(5): 636-41.
22. Olivari N. Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy (Graves' disease) by removal of intraorbital fat: experience with 147 operations over 5 years. *Plastic and reconstructive surgery* 1991; **87**(4): 627-41; discussion 42-3.
23. Trokel S, Kazim M, Moore S. Orbital fat removal. Decompression for Graves orbitopathy. *Ophthalmology* 1993; **100**(5): 674-82.
24. Abramoff MD, Kalmann R, de Graaf ME, Stilma JS, Mourits MP. Rectus extraocular muscle paths and decompression surgery for Graves orbitopathy: mechanism of motility disturbances. *Investigative ophthalmology & visual science* 2002; **43**(2): 300-7.
25. Unal M, Leri F, Konuk O, Hasanreisoglu B. Balanced orbital decompression combined with fat removal in Graves ophthalmopathy: do we really need to remove the third wall? *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* 2003; **19**(2): 112-8.
26. Sellari-Franceschini S, Lenzi R, Santoro A, et al. Lateral wall orbital decompression in Graves' orbitopathy. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2010; **39**(1): 16-20.
27. Maharana PK, Agarwal K, Jhanji V, Vajpayee RB. Deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus: a review. *Eye & contact lens* 2014; **40**(6): 382-9.
28. Maharana PK, Dubey A, Jhanji V, Sharma N, Das S, Vajpayee RB. Management of advanced corneal ectasias. *The British journal of ophthalmology* 2016; **100**(1): 34-40.
29. Ban Y, Dota A, Cooper LJ, et al. Tight junction-related protein expression and distribution in human corneal epithelium. *Experimental eye research* 2003; **76**(6): 663-9.
30. Zhivov A, Stave J, Vollmar B, Guthoff R. In vivo confocal microscopic evaluation of Langerhans cell density and distribution in the normal human corneal epithelium.

Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie 2005; **243**(10): 1056-61.

31. Schlotzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Tourtas T, et al. Ultrastructure of the posterior corneal stroma. *Ophthalmology* 2015; **122**(4): 693-9.
32. Crabb RA, Chau EP, Evans MC, Barocas VH, Hubel A. Biomechanical and microstructural characteristics of a collagen film-based corneal stroma equivalent. *Tissue engineering* 2006; **12**(6): 1565-75.
33. Robert L, Legeais JM, Robert AM, Renard G. Corneal collagens. *Pathologie-biologie* 2001; **49**(4): 353-63.
34. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology* 2013; **120**(9): 1778-85.
35. Daus W, Volcker HE. [Corneal endothelium. Anatomy, physiology, biomicroscopy, clinical aspects and pathology]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 1992; **89**(2): W15-26.
36. Al-Aqaba MA, Fares U, Suleman H, Lowe J, Dua HS. Architecture and distribution of human corneal nerves. *The British journal of ophthalmology* 2010; **94**(6): 784-9.
37. Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Experimental eye research* 2010; **90**(4): 478-92.
38. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *BioMed research international* 2015; **2015**: 795738.
39. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Survey of ophthalmology* 1984; **28**(4): 293-322.
40. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Survey of ophthalmology* 1998; **42**(4): 297-319.
41. Spencer WH, Fisher JJ. The association of keratoconus with atopic dermatitis. *American journal of ophthalmology* 1959; **47**(3): 332-44.
42. Kok YO, Tan GF, Loon SC. Review: keratoconus in Asia. *Cornea* 2012; **31**(5): 581-93.
43. Millodot M, Shneor E, Albou S, Atlani E, Gordon-Shaag A. Prevalence and associated factors of keratoconus in Jerusalem: a cross-sectional study. *Ophthalmic epidemiology* 2011; **18**(2): 91-7.
44. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *American journal of ophthalmology* 1986; **101**(3): 267-73.
45. Naderan M, Shoar S, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, Naderan M. Characteristics and associations of keratoconus patients. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association* 2015; **38**(3): 199-205.
46. Khor WB, Wei RH, Lim L, Chan CM, Tan DT. Keratoconus in Asians: demographics, clinical characteristics and visual function in a hospital-based population. *Clinical & experimental ophthalmology* 2011; **39**(4): 299-307.
47. Krumeich JH, Daniel J, Knulle A. Live-epikeratophakia for keratoconus. *Journal of cataract and refractive surgery* 1998; **24**(4): 456-63.
48. Cavas-Martinez F, De la Cruz Sanchez E, Nieto Martinez J, Fernandez Canavate FJ, Fernandez-Pacheco DG. Corneal topography in keratoconus: state of the art. *Eye and vision (London, England)* 2016; **3**: 5.
49. Tavakoli M, Hossain P, Malik RA. Clinical applications of corneal confocal microscopy. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)* 2008; **2**(2): 435-45.

50. Muller A, Craig JP, Grupcheva CN, McGhee CNJ. The effects of corneal parameters on the assessment of endothelial cell density in the elderly eye. *British Journal of Ophthalmology* 2004; **88**(3): 325-30.
51. Laing RA, Sandstrom MM, Leibowitz HM. Clinical specular microscopy. I. Optical principles. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 1979; **97**(9): 1714-9.
52. Efron N, Perez-Gomez I, Mutalib HA, Hollingsworth J. Confocal microscopy of the normal human cornea. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association* 2001; **24**(1): 16-24.
53. Chiou AG, Kaufman SC, Kaufman HE, Beuerman RW. Clinical corneal confocal microscopy. *Survey of ophthalmology* 2006; **51**(5): 482-500.
54. Klyce SD. COMPUTER-ASSISTED CORNEAL TOPOGRAPHY - HIGH-RESOLUTION GRAPHIC PRESENTATION AND ANALYSIS OF KERATOSCOPY. *Investigative ophthalmology & visual science* 1984; **25**(12): 1426-35.
55. Dingeldein SA, Klyce SD, Wilson SE. Quantitative descriptors of corneal shape derived from computer-assisted analysis of photokeratographs. *Refract Corneal Surg* 1989; **5**(6): 372-8.
56. Applegate RA, Howland HC. NONINVASIVE MEASUREMENT OF CORNEAL TOPOGRAPHY. *Ieee Engineering in Medicine and Biology Magazine* 1995; **14**(1): 30-42.
57. Liu ZG, Huang AJ, Pflugfelder SC. Evaluation of corneal thickness and topography in normal eyes using the Orbscan corneal topography system. *British Journal of Ophthalmology* 1999; **83**(7): 774-8.
58. Rabinowitz YS. Corneal topography. *Current opinion in ophthalmology* 1993; **4**(4): 68-74.
59. Schultze RL. Accuracy of corneal elevation with four corneal topography systems. *Journal of Refractive Surgery* 1998; **14**(2): 100-4.
60. Pinero DP. Technologies for anatomical and geometric characterization of the corneal structure and anterior segment: a review. *Seminars in ophthalmology* 2015; **30**(3): 161-70.
61. Corneal topography. American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 1999; **106**(8): 1628-38.
62. Ramos-Lopez D, Martinez-Finkelshtein A, Castro-Luna GM, Pinero D, Alio JL. Placido-based indices of corneal irregularity. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 2011; **88**(10): 1220-31.
63. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *Journal of cataract and refractive surgery* 1999; **25**(10): 1327-35.
64. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Investigative ophthalmology & visual science* 1994; **35**(6): 2749-57.
65. Yaylali V, Kaufman SC, Thompson HW. Corneal thickness measurements with the Orbscan Topography System and ultrasonic pachymetry. *Journal of cataract and refractive surgery* 1997; **23**(9): 1345-50.
66. Wong ACM, Wong CC, Yuen NSY, Hui SP. Correlational study of central corneal thickness measurements on Hong Kong Chinese using optical coherence tomography, Orbscan and ultrasound pachymetry. *Eye* 2002; **16**(6): 715-21.

67. Touzeau O, Allouch C, Borderie V, et al. Accuracy and reproducibility of the Orbscan pachymetry and ultrasonic pachymetry. *Journal Francais D Ophtalmologie* 2001; **24**(9): 912-21.
68. Tam ES, Rootman DS. Comparison of central corneal thickness measurements by specular microscopy, ultrasound pachymetry, and ultrasound biomicroscopy. *Journal of cataract and refractive surgery* 2003; **29**(6): 1179-84.
69. Wright JE. Proptosis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1970; **47**(6): 323-34.
70. Frueh BR. Graves' eye disease: orbital compliance and other physical measurements. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1984; **82**: 492-598.
71. Kim SA, Jung SK, Paik JS, Yang SW. Effect of Orbital Decompression on Corneal Topography in Patients with Thyroid Ophthalmopathy. *PloS one* 2015; **10**(9): e0133612.
72. Norris JH, Ross JJ, Kazim M, Selva D, Malhotra R. The effect of orbital decompression surgery on refraction and intraocular pressure in patients with thyroid orbitopathy. *Eye (London, England)* 2012; **26**(4): 535-43.

7. RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare brevemente tutte le persone che hanno contribuito a raggiungere un traguardo così importante, e in particolare chi in questo ultimo periodo mi ha aiutato a sviluppare la tesi: il mio relatore, il Dottor Gianluca Guidi, la Dottoressa Teresa Mautone, la Dottoressa Francesca Fanucci e la Dottoressa Gabbriellini.

Un grazie speciale alla Dottoressa del CNR “La Manuela”, che si è dedicata all’analisi statistica dei dati.

A tutti quelli che mi hanno sopportato e supportato in questi lunghi anni: la mia famiglia, i miei amici e Raffalele.